

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

565

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gustave CONSTANT

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 17 février 1929, à Reims (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 14 juin 1957

Contribution à l'étude clinique
d'un antibiotique récent

LA SPIRAMYCINE

Président : M. BROUET, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CONSTANT

Prénom : GUSTAVE

Date de soutenance : 14 juin 1957

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

CONSTANT (GUSTAVE) —
Contribution à l'étude clinique
d'un antibiotique récent : la
Spiramycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1957, in-8°, 79 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1957, N°).

CONSTANT (GUSTAVE) —
Contribution à l'étude clinique
d'un antibiotique récent : la
Spiramycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1957, in-8°, 79 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1957, N°).

CONSTANT (GUSTAVE) —
Contribution à l'étude clinique
d'un antibiotique récent : la
Spiramycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1957, in-8°, 79 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1957, N°).

CONSTANT (GUSTAVE) —
Contribution à l'étude clinique
d'un antibiotique récent : la
Spiramycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1957, in-8°, 79 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1957, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gustave CONSTANT

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 17 février 1929, à Reims (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 14 juin 1957



Contribution à l'étude clinique
d'un antibiotique récent

LA SPIRAMYCINE

Président : M. BROUET, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1957

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillaïn, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Broussais DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	Salpêtrière MOULONGUET
	Cochin QUÉNU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIETY
	Bichat JUSTIN-BESANÇON
	Cochin MOREAU (R.)
	Broussais DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales	Tarnier LANTUÉJOL (P.)
	Baudelocque VARANGOT
	Port-Royal LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FÉY (B.)

Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	SICARD
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	
(chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	BARIÉTY (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STRÖHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> DEBEYRE (J.) OLIVIER CABROL	Obstétrique	{ MORIN (P.) RAVINA (J.) LELORIER ROBEY
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)	Ophthalmologie	{ DESVIGNES (P.) BRÉGEAT
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) CHRISTOL	Orthopédie	JUDET (R.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA DESGREZ (P.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (M.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)	Parasitologie	{ CHABAUD (A.) BRUMPT (L.)
Dermato- syphiligraphie	DUPERRAT (F.)		{ ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) VERNE (J.-M.)
Embryologie	TUCHMANN	Pathologie chirurgicale	{ BARCAT CAUCHOIX DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN MATHEY THOMERET
Histologie	{ BULLIARD (H.) <i>pr. s. ch.</i> COUJARD		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	BASTIN		
Médecine légale et du travail	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) ALBAHARY	Pathologie expérimentale	{ MAURICE LOEPER (J.)
Neurochirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE	Pathologie médicale	{ BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DOMART (A.)
Obstétrique	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale	LAMOTTE (M.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	LAROCHE (Cl.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	MILLIEZ (P.)		DEJOURS (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	PERRAULT (M.)		GOUGEROT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
	RAMBERT (P.)	Pneumo- phtisiologie . .	KREIS (B.)
	THIEFFRY (St.)		
	TURIAT (J.)	Psychiatrie . . .	BARUK
	BOUVIER		PICHOT
	BRICAIRE	Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
	BRISAUD		
	DEROT	Rhumatologie . .	DELBARRE
Pédiatrie	MALREZ	Stomatologie . .	CHAPLIT (Mme A.)
	ROYER		CERNÉA (P.)
	WOLFROMM	Thérapeutique . .	CHASSAGNE
Pharmacologie . .	JOSEPH (R.)		PERRAULT
	POLONOVSKI (Cl.)	Urologie	KUSS (R.)
	MOZZICONACCI		
	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>		
	LÉVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique médicale	KOURILSKY (R.)
	HUGUIER (J.)		MARCHAL (G.)
	LÉGER (L.)	Clinique obstétricale . . .	ESCALLE (G.)
	PADOVANI (P.)		MAYER (M.)
	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	RUDLER (J.C.)		
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)	Clinique urologique . . .	COUVELAIRE (R.)
	HAGUENAU (M.) <i>pr.s.ch.</i>		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON
 Bibliothécaires } Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 } LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUET

Professeur de la Chaire de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT A. DARBON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Titulaire de la Chaire d'Epidémiologie et des Maladies des Armées
Chef du Service des Maladies Contagieuses
et du Laboratoire de Bactériologie
de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a guidé dans sa réalisation.*

*Durant les deux années passées dans
son Service, nous avons bénéficié de la
clarté de son enseignement, de son exemple
et de sa grande bienveillance.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expression de
notre respectueuse gratitude et de notre
profond attachement.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL R. CROSNIER

Professeur du Val-de-Grâce

Directeur du Service de Santé de la 9^e Région Militaire

*En témoignage de notre profond respect
et de notre admiration.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT J. BERNARD

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chef du Service de Deuxième Médecine
de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT J. DULAC

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Ils ont su nous faire profiter de leur
expérience clinique.*

*Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expres-
sion de notre gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DUREL

Médecin-Chef du Dispensaire de Salubrité de l'Hôpital Saint-Lazare
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les Maladies Vénériennes

A MONSIEUR LE DOCTEUR BEAL

*Nous les remercions vivement de l'accueil
qu'ils nous ont réservé et de l'aide pré-
cieuse qu'ils nous ont apportée dans l'éla-
boration de ce travail.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS

J. COURJARET ET J. SCHNEIDER

Médecins-Assistants des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. PELLERAT

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Lyon

*Qui nous ont aimablement autorisé à
publier ici quelques observations de leurs
malades.*

*Nous les remercions et les assurons de
notre grande reconnaissance.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT GRANOTIER

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE HUGONOT

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE JAUNEAU

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE OUGIER

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE PERNOT

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE PORTAL

Médecins des Hôpitaux Militaires

A MESSIEURS LES ASSISTANTS
DU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES
DE L'HOPITAL MILITAIRE DU VAL-DE-GRACE

Nous avons passé auprès d'eux nos dernières années d'étudiant. Nous les remercions pour les bénéfices que nous avons retirés de leurs conseils et de leur enseignement.

A NOS MAITRES
DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A TOUS NOS CAMARADES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MESDAMES LES INFIRMIÈRES
DU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES
DE L'HOPITAL MILITAIRE DU VAL-DE-GRACE

INTRODUCTION

Il est commun de dire que la découverte des antibiotiques et leur emploi de plus en plus large ont profondément modifié la pathologie infectieuse. Le tableau clinique de nombreuses affections est, désormais, de plus en plus différent de celui que l'on apprend dans les manuels classiques, leur gravité est moindre, leur évolution vers la guérison est plus courte. Par contre, il faut avouer que, dans certains cas, nous restons encore bien démunis.

L'extension de la thérapeutique antibiotique a été rapide. En 1897, DUCHESNE, jeune médecin militaire, concluait sa thèse en écrivant : « On peut donc espérer qu'en poursuivant l'étude des faits de concurrence biologique entre moisissures et microbes, on arrivera, peut-être, à la découverte d'autres faits directement utiles et applicables à l'hygiène prophylactique et à la thérapeutique ». Puis c'est, en 1929, la découverte de la Pénicilline, dont l'étude montre la haute valeur antimicrobienne et un mode d'action différent de celui des antimicrobiens connus et notamment des sulfamides.

À l'origine œuvre de chercheurs isolés, la production des antibiotiques est passée dans le domaine de la grosse entreprise industrielle et la liste, longue déjà, des produits connus et expérimentés croît sans cesse.

Or, l'expérience de tous les jours nous apprend, tant au laboratoire que dans les services hospitaliers, la complexité des problèmes posés par la pathologie infectieuse. Les faits d'adaptation des germes se sont multipliés et les phénomènes de résistance à un antibiotique augmentent avec son utilisation plus fréquente. La toxicité de certains, un spectre d'action trop large occasionnant des effets seconds regrettables, enfin le désir d'obtenir des produits les plus spécifiques de l'agresseur ou de l'organe intéressé : autant de raisons qui justifient pleinement les recherches continues de thérapeutiques nouvelles.

Parmi les antibiotiques récemment étudiés et qui ont satisfait à l'étape expérimentale, nous avons retenu la Spiramycine. Certes, cette

découverte française est maintenant couramment prescrite par le médecin praticien. Ayant assisté aux premiers temps de son utilisation clinique dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital du Val-de-Grâce, nous avons cru utile de reprendre ici les travaux effectués par le groupe des chercheurs qui l'ont isolée et de résumer les succès thérapeutiques obtenus par les cliniciens qui l'ont les premiers employée, en rapportant des observations qui nous permettront de tirer des conclusions sur les principales indications de ce nouvel antibiotique.

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA SPIRAMYCINE

CHAPITRE I

GENERALITE

HISTORIQUE

En 1951, Mme PINNFERT-SINDICO et coll. isolent d'un échantillon de terre prélevé dans le Nord de la France, une nouvelle souche de *Streptomyces*, dont l'étude expérimentale poursuivie jusqu'en 1953, mit en évidence des propriétés antibiotiques intéressantes. L'étude clinique, entreprise à cette date, devait confirmer les espoirs entrevus au laboratoire.

A partir de cette souche cultivée en milieu liquide, il fut possible d'isoler deux antibiotiques différents, où le nom de « *Streptomyces ambofaciens* ». Le premier de ces antibiotiques a pu être identifié à la CONGOCIDINE, déjà connue. C'est au second, la SPIRAMYCINE, que nous consacrons ce travail.

ORGANISME PRODUCTEUR

Macroscopiquement, sur milieu de culture gélosé, en boîte de Pétri, le *Streptomyces ambofaciens* forme des colonies rondes, hémisphériques, présentant souvent une dépression centrale. Le mycelium végétatif est jaunâtre, présentant des plis suivant les rayons et plusieurs bourrelets concentriques. Il est recouvert par le mycelium aérien qui, d'abord blanc, prend rapidement une teinte grise au moment de la sporulation et a tendance à former des arborescences autour de la colonie.

Au microscope, ce streptomyces se présente sous la forme de filaments ramifiés. Les éléments sporulés, ovales ou sphériques, consti-

tuent des chaînettes enroulées en spirales, rattachées isolément ou en groupe au filament principal. Cet aspect a fait proposer le nom de SPIRAMYCINE à l'antibiotique produit.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La Spiramycine, à l'état de base, se présente sous forme d'une poudre fine, amorphe, blanc jaunâtre. Elle est assez peu soluble dans l'eau, mais soluble dans la plupart des solvants organiques.

Sa constitution chimique exacte n'est pas encore établie : la Spiramycine est constituée d'un mélange de bases organiques, dont les composants sont presque identiques, tant dans leur composition que dans leurs propriétés physiques, chimiques et bactériologiques. L'analyse élémentaire met en évidence du carbone, de l'hydrogène, de l'oxygène et de l'azote. La formule brute, approximative, est la suivante :



La Spiramycine donne avec les acides des sels, plus solubles dans l'eau, en particulier un sulfate, qui présente des propriétés antibiotiques analogues à celles de la base. Celle-ci reste toutefois la forme d'utilisation thérapeutique.

CHAPITRE II

ACTIVITE BACTERIOLOGIQUE "IN VITRO"

I. — ACTION BACTÉRIOSTATIQUE

a) SPECTRE D'ACTIVITE DE LA SPIRAMYCINE

La détermination du spectre antibactérien de la Spiramycine a été faite en général en milieu liquide, par la méthode des dilutions successives. Les résultats obtenus par les différents auteurs, selon des techniques et sur des milieux parfois différents, sont parfaitement concordants.

Nous rappelons ici quelques chiffres cités par Mme PINNERT-SINDICO et J. PELLERAT. Les concentrations inhibitrices (en mcg/ml) représentent les concentrations minima capables d'empêcher tout développement visible après seize heures d'incubation à 37°.

	mcg/ml
GERMES GRAM +	
Staphylocoque doré (s. 209 P)	1,4
» (s. Oxford)	1,6
» isolés de malades. (*)	1,6 à 11
Streptocoque (s. Dig. 7)	0,5
» (s. Til.)	0,08
» viridans	1,35
» faecalis ATCC 9790	1
Pneumocoque (s. Til.)	0,08
<i>Corynebacterium pseudodiphtherium</i>	0,8
<i>Gaffkya tetragena</i>	0,8
<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633)	2
<i>Mycobacterium sp</i> (ATCC 607) : souches appartenant au genre <i>Clostridium</i>	0,5 — 1

(*) Souches isolées de malades, résistantes à plusieurs ou à tous les antibiotiques usuels : Pénicilline, Streptomycine, Chloramphénicol, Chlortétracycline, Oxytétracycline.

mcg/ml

GERMES GRAM —

<i>Neisseria catarrhalis</i>	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 9997)	33
Souches appartenant aux genres : <i>Escherichia</i> , <i>Aerobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i>	16 à 1.000
Bacille pyocyanique	1.000

Ce tableau met en évidence l'activité prépondérante de la Spiramycine sur les cocci gram positif : le pneumocoque, les streptocoques, les staphylocoques — en particulier souches résistantes aux antibiotiques usuels —, les corynebactéries.

A. DARBON, dans son laboratoire de l'hôpital du Val-de-Grâce, a retrouvé le pouvoir bactériostatique quasi constant de la Spiramycine sur *Staphylococcus aureus* ou *albus* (42 souches), *Gaffkya tetragena* (1 souche), *Streptococcus faecalis* (8 souches), *Streptococcus pyogenes* (11 souches), sur *Diplococcus pneumoniae* (1 souche), sur les corynebactéries, *C. diphtheriae* et corynebactéries non pathogènes.

Parmi 117 souches de staphylocoque fraîchement isolées d'échantillons cliniques par G. HUDSON et G.M. YOSHIHARA, 93 sont inhibées par 5 mcg/ml de Spiramycine.

L'activité est réelle, mais plus faible sur certaines bactéries à gram négatif, en particulier sur *Neisseria*, *Klebsiella*, *Aerobacter*. Les gonocoques isolés chez ses malades par P. DUREL, se sont toujours montrés très sensibles à la Spiramycine (2 mcg/ml).

Par contre, toutes les souches d'*Escherichia coli* (14 souches), de *Pseudomonas aeruginosa* (13 souches), de *Proteus* (14 souches) ont été trouvées totalement résistantes par A. DARBON.

La Spiramycine serait également active sur un certain nombre d'anaérobies perfringens (A. DARBON), *W. perfringens*, *Cl. bifermens*, *Cl. sordelli*, *Cl. sporogenes* (RENOUX, DUPLOUX et HUET).

Ce spectre d'activité, ainsi que certaines propriétés physiques et chimiques de la Spiramycine, permettent de classer cet antibiotique dans le groupe Erythromycine - Carbomycine. Si, *in vitro*, les doses bactériostatiques de la Spiramycine sont nettement supérieures à celles de l'Erythromycine, le rapport :

$$\frac{\text{activité Erythromycine}}{\text{activité Spiramycine}}$$

se situe entre 4 et 20 pour les 2/3 des souches étudiées par Y. CHABBERT — cette différence disparaît *in vivo* au cours des expériences sur la souris où les doses curatives de Spiramycine se montrent un peu inférieures ou égales à celles de l'Erythromycine.

b) ACTION DES DIFFERENTES CONDITIONS SUR LA BACTERIOSTASE

Cette étude entreprise par Mme PINNERT-SINDICO, J. PELLERAT et Y. CHABBERT montre, en particulier, que la dose bactériostatique est fortement influencée par le pH du milieu d'essai : la plus grande activité est notée aux environs de $\text{pH} = 8$. La densité d'ensemencement influence peu le chiffre de la dose bactériostatique. Enfin, dans les milieux à base de sérum, l'activité de la Spiramycine reste normale.

II. — ACTIVITÉ BACTÉRICIDE

Dans des cultures de différents germes en présence de concentrations variables d'antibiotique, on apprécie le nombre de germes viables après des temps d'incubation progressifs.

Les résultats obtenus montrent, d'une façon générale, une action particulièrement marquée et rapide sur le streptocoque hémolytique, une action moindre sur le staphylocoque, très faible sur l'entérocoque. A. DARBON, utilisant la technique de CHABBERT, obtient les résultats suivants sur des souches de germes isolés récemment chez des malades de l'hôpital du Val-de-Grâce (cf. tableau, page 24).

Ces résultats montrent :

- Sur les staphylocoques, un pouvoir bactéricide net au-dessus du taux de 12,5 mcg/ml.
- Sur l'entérocoque étudié : aucune action bactéricide.
- Sur le streptocoque viridans, isolé par hémoculture chez un malade atteint d'endocardite infectieuse : une excellente action bactéricide, jusqu'à 1,25 mcg/ml.

En étudiant 25 souches de staphylocoques pathogènes isolées récemment de lésions diverses, Mme PINNERT-SINDICO et J. PELLERAT ont trouvé les concentrations bactéricides les plus fréquentes entre 16 et 64 mcg/ml. Les auteurs ont montré en outre qu'une fois l'action bactéricide obtenue, l'emploi de doses plus fortes ne semble pas ame-

SPIRAMYCINE

Diagramme de bactéricidie en mcg/ml

	1,25	2,50	5	12,5	25	50
Staphylocoque Cro.	incomptable 100 %	incomptable 100 %	152 (*) 10 %	108 10 %	0 0,01 %	0 0,01 %
Staphylocoque Lip.	incomptable 100 %	incomptable 100 %	202 10 %	0 0,01 %	0 0,01 %	0 0,01 %
Staphylocoque Lon.	incomptable 100 %	380 10 %	330 10 %	8 0,1 %	0 0,1 %	0 0,1 %
Staphylocoque Moh.	incomptable 100 %	incomptable 100 %	incomptable 100 %	0 0,01 %	0 0,01 %	0 0,01 %
Staphylocoque Sel.	incomptable 100 %	incomptable 100 %	incomptable 100 %	7 0,1 %	3 0,1 %	2 0,1 %
Entérocoque Bout.	incomptable 100 %	incomptable 100 %	incomptable 100 %	incomptable 100 %	382 10 %	185 10 %
Streptocoque viridans Gont.	0 0,01 %	0 0,01 %	0 0,01 %	0 0,01 %	0 0,01 %	0 0,01 %

(*) Dans chaque case sont indiqués d'une part le nombre de colonies, d'autre part le pourcentage de survivants.

ner une diminution accrue du nombre de germes vivants. D'autre part, la comparaison entre doses bactériostatiques et doses bactéricides ne met en évidence aucune proportionnalité régulière entre elles.

III. — ÉTUDE DES RÉSISTANCES

La résistance acquise « in vitro » a pu être obtenue par des transferts successifs en milieu liquide contenant des quantités croissantes de Spiramycine. Cette résistance s'acquiert lentement et se montre stable au cours de transferts ultérieurs.

Ces nouvelles colonies microbiennes ont gardé leur sensibilité normale vis-à-vis des autres antibiotiques, l'Erythromycine et la Carbomycine exceptées. L'expérience montre en effet qu'il y a *résistance croisée* entre Spiramycine et Erythromycine - Carbomycine. Toutefois, cette résistance ne paraît pas complète : les résistants obtenus vis-à-vis de l'Erythromycine sont relativement plus résistants à cet antibiotique que les germes devenus réfractaires à l'action de la Spiramycine. Il semblerait que la résistance croisée absolue entre les trois produits ne s'établisse, *in vitro*, que pour des taux déjà élevés de résistance à chacun des antibiotiques (J. PELLERAT).

Y. CHABBERT a pu isoler des souches de staphylocoques résistantes à l'Erythromycine et sensibles à la Spiramycine. Vis-à-vis de ces souches, de très faibles taux d'Erythromycine sont antagonistes de l'action de la Spiramycine. Il est à craindre qu'un tel fait, confirmé d'ailleurs par J. PELLERAT et Mlle MURAT, puisse s'observer en clinique.

CHAPITRE III

ACTIVITE EXPERIMENTALE "IN VIVO"

Cette étude a porté sur plusieurs points :

a) LA TOXICITE AIGUE

Ch. COSAR a déterminé la D.L.₅₀ (dose 50 % létale) du sulfate de Spiramycine sur souris mâles et femelles. Il cite les chiffres suivants :

- Par voie sous-cutanée, la D.L.₅₀ est d'environ 1,7 g/kg.
- Par voie intraveineuse, la D.L.₅₀ est de 0,17 g/kg — soit dix fois plus environ. Dans ces deux cas, la mort s'est produite dans les vingt-quatre heures suivant l'injection.
- Par voie orale, une dose de 5 g/kg n'a entraîné aucune mortalité.

Ces résultats montrent bien la faible toxicité de l'antibiotique.

b) LA TOLERANCE GENERALE A L'INTOXICATION CHRONIQUE

a été étudiée sur le rat et le chien, après administration de fortes doses de Spiramycine *per os*, tous les jours pendant quatre semaines. Le contrôle biologique a porté sur le poids, le fonctionnement hépatorénal, le système sanguin. Un examen histologique du foie et du rein a été pratiqué en fin d'expérience.

Chez le rat, l'administration d'une dose quotidienne de 1 g/kg n'a provoqué aucune mortalité. Les tests biologiques et histologiques sont superposables à ceux des animaux témoins (recevant chaque jour un volume d'eau égal à celui dans lequel ont été dissoutes les doses de Spiramycine).

Chez le chien, l'antibiotique a été expérimenté par voie intraveineuse et par ingestion. Dans le premier cas (0,015 g/kg par jour), aucune anomalie n'a été décelée. L'administration par voie orale de 0,20 g/kg par jour a été supportée normalement. A de plus fortes doses (0,50 g/kg), des désordres sanguins et médullaires ont pu être notés, ainsi qu'une atteinte organique du foie et du rein, mais sans modifications biochimiques. Il n'a pas été observé de vomissements et, à l'autopsie, la muqueuse gastrique présentait un aspect strictement normal.

c) LA TOLERANCE LOCALE

Elle peut être considérée comme bonne dans les différents essais effectués :

- en sous-cutanée chez le rat : ni granulome, ni escarre ;
- en instillation oculaire chez le lapin ;
- en intramusculaire chez le lapin : ni dégénérescence, ni nécrose ;
- en intraveineux chez le chien, l'administration quotidienne pendant quatre semaines ne provoquant pas de sclérose veineuse ni d'accident de thrombose ;
- par voie orale enfin, nous avons vu l'excellente tolérance gastrique chez le chien.

d) L'ACTIVITE SUR LES INFECTIONS EXPERIMENTALES

Ch. COSAR a étudié l'activité anti-bactérienne *in vivo* de la Spiramycine chez la souris, par inoculation intra-péritonéale de cultures de streptocoque, de pneumocoque et de staphylocoque, sensibles ou résistants aux autres antibiotiques usuels.

L'action de l'antibiotique sur ces péritonites de l'animal s'est montrée très satisfaisante. Les résultats comparés avec ceux obtenus par l'Erythromycine montrent la supériorité de la Spiramycine dans le cas du pneumocoque, une activité un peu supérieure sur le streptocoque et une efficacité très voisine sur le staphylocoque.

Cette action thérapeutique *in vivo* paraît donc meilleure que ne pouvaient le laisser prévoir les résultats obtenus *in vitro*.

L'activité anti-rickettsienne de la Spiramycine a été expérimentée chez le lapin. P. GIROUD inocule par voie intra-dermique des doses variables de suspensions rickettsiennes et apprécie l'efficacité de l'antibiotique par la mesure volumétrique des nodules développés, pendant la phase de leur activité. L'action de la Spiramycine est excellente,

comparable à celle de l'Auréomycine et de la Terramycine, mais sa tolérance est bien supérieure.

Signalons les bons résultats obtenus par J. BOCACZ dans la toxoplasmose du lapin et de la souris, par la Spiramycine administrée en sous-cutanée. La limite d'activité se situe autour de 200 mg/kg/jour. La tolérance de la Spiramycine est meilleure que celle de la Terramycine.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE CLINIQUE DE LA SPIRAMYCINE

L'emploi de la Spiramycine en clinique humaine a commencé en 1953.

Au début, il s'agissait d'une période expérimentale. La première étape — celle du laboratoire — avait été franchie avec des résultats satisfaisants. L'activité anti-bactérienne tant *in vitro* que chez l'animal, le peu de toxicité de l'antibiotique chez celui-ci, permettaient d'envisager son utilisation à des fins thérapeutiques.

Dans un premier temps, il convenait de vérifier la légitimité de ce point de vue. Le traitement par la Spiramycine fut tenté dans le plus grand nombre possible d'affections. Un contrôle clinique et biologique rigoureux était exercé afin de conclure sur l'efficacité du produit, sur les modalités de son emploi dans les meilleures conditions, sur l'intérêt présenté par rapport aux autres antibiotiques, enfin sur la bonne tolérance par l'organisme et la possibilité de manifestations secondaires.

Actuellement, la Spiramycine a dépassé largement ce stade. Son efficacité thérapeutique, la facilité de son administration, sa tolérance parfaite, en font un antibiotique de choix dans la pratique courante.

Nous avons eu l'occasion d'assister à cette évolution en clinique de la Spiramycine. Nous rapportons ici quelques observations recueillies dans le service des maladies infectieuses — et dans d'autres services — de l'hôpital militaire du Val-de-Grâce. Des médecins des hôpitaux civils nous ont aimablement autorisé à publier ici quelques intéressantes observations.

Elles concernent :

- des affections staphylococciques ;
- des affections streptococciques ;
- des affections à entérocoques ;
- des pneumopathies ;
- des affections vénériennes ;
- des viroses ;
- enfin des affections diverses échappant à toute classification.

Avant de voir les résultats obtenus, nous allons étudier rapidement la circulation de la Spiramycine, ainsi que son taux au niveau des différents milieux de l'organisme.

CHAPITRE I

DEVENIR DE LA SPIRAMYCINE DANS L'ORGANISME

Le choix de l'antibiotique, en pathologie infectieuse, est fixé d'après deux grands critères :

- d'une part, le spectre antibactérien du produit ;
- d'autre part, la plus grande facilité avec laquelle il pourra agir au niveau de la source de l'infection, chaque antibiotique présentant un tropisme particulier pour tel ou tel organe.

I. — SENSIBILITÉ EN MILIEU GASTRIQUE

La Spiramycine est présentée sous forme de comprimés vernis dosés à 250 mg. Elle est peu sensible au suc gastrique, son activité n'étant que peu influencée par des variations étendues du pH du milieu. Elle diffère en cela de la plupart des autres antibiotiques qui sont rapidement détruits en milieu acide.

II. — ÉTUDE DE LA SPIRAMYCINÉMIE

Facilement absorbée, la Spiramycine passe rapidement dans la circulation sanguine.

Les expérimentateurs ont cherché à évaluer les taux sanguins obtenus, soit après administration d'une dose unique de l'antibiotique, soit au cours de traitements continus par prises fractionnées. Ils ont eu recours aux méthodes classiques de dilution, de diffusion horizontale ou de diffusion verticale en gélose molle.

Après absorption d'une dose unique de 2 g de Spiramycine, les chiffres suivants ont été trouvés par Mmes J. COUTURE (laboratoire

de l'hôpital Saint-Lazare) et MONCUIT (laboratoire de l'hôpital Broussais). Les résultats sont exprimés en mcg/ml.

<i>Après</i>	<i>Nombre de sujets</i>	<i>Moyenne</i>
1/2 heure	5	0,11
2 »	18	3,40
3 »	11	2,26
4 »	20	2,34
5 »	8	1,87
6 »	20	1,62
7 »	3	1,73
8 »	12	1,37
24 »	8	0,31

Des taux sensiblement identiques ont été trouvés par J. PELLERAT, Mlle MURAT et J. THIVOLET d'une part, Y. CHABBERT d'autre part.

On peut conclure de ces résultats :

- que la Spiramycine passe rapidement dans le sang ;
- que son taux sanguin reste suffisant jusque vers la septième heure environ ;
- qu'après vingt-quatre heures elle est encore présente, bien que faiblement. D'où la possibilité de fractionner la dose totale en trois prises journalières seulement.

Le dosage de la Spiramycine chez l'enfant et le nourrisson a montré, comme au cours de l'emploi des autres antibiotiques, la nécessité d'une posologie proportionnellement beaucoup plus forte pour obtenir un taux sanguin déterminé. Ce fait, signalé par R. MARTIN, B. SUREAU et Y. CHABBERT a été confirmé par J. CHAPTAL qui note, par ailleurs, de grosses variations de la spiramycinémie chez l'enfant. Cet auteur conseille donc, en pédiatrie, des doses de 75 à 100 mg/kg, voire même supérieures.

Les dosages effectués au cours de traitements continus permettent d'observer des résultats très variables selon les sujets. D'une façon générale, les conclusions de J. CHAPTAL sont observées par les différents auteurs :

- Le taux sanguin de Spiramycine croît au cours des dix-huit premières heures d'administration, il est maximum durant la

- deuxième partie de la première journée lors d'un traitement réalisé avec une dose constamment identique de l'antibiotique.
- Les taux moyens maxima s'inscrivent entre 2 et 3 mcg/ml, réalisant une excellente condition d'efficacité de la Spiramycine.
 - Après la vingt-quatrième heure, la spiramycinémie tend à se fixer à un taux légèrement inférieur au taux maximum et s'y maintient les jours suivants.
 - Après quatre jours, le taux de spiramycinémie semble s'atténuer légèrement. *

De cette étude, retenons :

- d'une part, la persistance dans le sang d'un taux de Spiramycine efficace pendant un temps relativement long, après administration unique, ce qui autorise à espacer les prises fractionnées de l'antibiotique (3 à 4 par jour);
- d'autre part, au cours des traitements continus, l'élévation maxima de la spiramycinémie au cours de la première journée et des premiers jours, ce qui explique, en clinique, la rapidité d'action de la Spiramycine dans la thérapeutique antimicrobienne.

III. — PASSAGE DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

La difficulté du dosage de la spiramycinorachie et le petit nombre des résultats connus ne permettent pas de conclure à ce sujet de façon certaine.

Pour P. DUREL, les recherches effectuées chez des sujets atteints de méningite aiguë ou convalescents de méningite tuberculeuse ont montré le plus souvent un rapport :

$$\frac{\text{taux L.C.R.}}{\text{taux sanguin}} = 2/3$$

J. CHAPTAL et coll. ont repris cette étude chez l'enfant. Dans un cas de méningite ourlienne, ces auteurs ont trouvé un taux de Spiramycine égal au tiers du taux sanguin au bout de vingt-quatre heures, à la moitié après soixante-douze heures.

Chez le sujet sain, la Spiramycine traverse la barrière méningée, mais les chiffres trouvés dans le L.C.R. sont toujours inférieurs à ceux du sang, correspondant à des taux (1 mcg/ml) insuffisants de l'antibiotique.

Signalons qu'en clinique, les essais de traitement de méningites cérébro-spinales par la Spiramycine se sont soldés par des échecs (G. RENOUX et coll.) alors que, rappelons-le, le méningocoque est sensible *in vitro* à la Spiramycine.

A. DARBON et R. CROSNIER ont publié l'observation d'une méningite à pneumocoque très sévère, chez un sujet de race noire. Un traitement par Pénicilline intra-rachidienne, associée aux Sulfamides, à la Terramycine et au Chloramphénicol par voie générale, n'avait que partiellement influencé l'évolution de l'infection. Avec la Spiramycine, la température descend aux environs de 38°, puis s'élève à nouveau en même temps que s'aggrave le syndrome méningé. La guérison sera obtenue par Erythromycine et Cortisone. Il y a donc échec clinique, alors que le germe était, *in vitro*, très sensible à la Spiramycine.

Tous ces faits tendent à prouver que le passage du produit à travers la barrière hémoméningée est insuffisant pour qu'il puisse être employé utilement dans le traitement des infections méningées.

IV. — PASSAGE DANS LE LAIT

Les antibiotiques diffusent peu dans le lait humain. Les taux retrouvés sont infra-bactériostatiques, inefficaces pour juguler une infection locale.

La Spiramycine, au contraire, présente la propriété de se concentrer au niveau de la glande mammaire. De fait, après ingestion de l'antibiotique, on peut retrouver des taux très supérieurs à ceux du sérum sanguin.

S. NELKEN, J. PELLERAT et coll. ont recherché systématiquement la concentration de Spiramycine dans le lait et le sérum de femmes allaitant leur enfant au cours du post-partum immédiat. Après ingestion de 2 g de l'antibiotique, la concentration moyenne dans le sérum et le lait est la suivante (exprimée en γ /ml de sérum ou de lait).

	Sérum	Lait
A la 2 ^e heure	2,30	41,5
A la 4 ^e heure	2,40	70
A la 8 ^e heure	1,30	77,5
A la 24 ^e heure	0,25	18

Nous pouvons donc conclure à une concentration considérable de la Spiramycine dans le lait, les taux étant 20 à 40 fois supérieurs à ceux du sérum sanguin. Il est permis à partir de ce fait, d'envisager un moyen prophylactique des galactophorites et des abcès du sein.

V. — PASSAGE DANS LA BILE

Comme pour l'Erythromycine et les Tétracyclines, la bile constitue une voie d'élimination essentielle de la Spiramycine. Celle-ci subit à ce niveau une véritable concentration, évaluée, selon les auteurs, de 15 à 40 fois son taux sanguin.

J. PELLERAT et Mlle MURAT citent les chiffres suivants, trouvés chez des malades en cours de traitement :

<i>Sang</i>	<i>Bile</i>
—	—
0,35 mcg/ml	45
0,85 »	36
0,25 »	6,20
1,60 »	26
2,30 »	60

On devine aisément l'intérêt de cet état de fait en pathologie biliaire.

VI. — ÉLIMINATION PAR LES URINES

La Spiramycine passe dans les urines, mais à des taux relativement faibles (10 % environ). Cette élimination n'est qu'accessoire ; elle est, de plus, très variable selon les individus.

CHAPITRE II

LES AFFECTIONS STAPHYLOCOCCIQUES

De plus en plus, le staphylocoque occupe une place de premier plan en pathologie infectieuse. La diversité de ses manifestations, leur éventuelle gravité vont malheureusement de pair avec une facilité d'adaptation et de résistance remarquable aux thérapeutiques qu'on lui oppose. Si la fréquence des staphylocoques semble avoir augmenté au cours de ces dernières années, parallèlement le nombre des staphylocoques « antibiotico-résistants » va croissant. Les statistiques faites en milieu hospitalier sont éloquentes à ce sujet.

GOSLINGS rapporte les résultats observés à Leyden (Hollande). La proportion de souches résistantes a augmenté :

- pour la Pénicilline : de 13 % en 1947 à 70 % en 1952-1953
 - Pour la Streptomycine : de 15 % en 1947 à 45 % en 1952-1953
 - pour le Chloramphénicol : de 0 % en 1947-1949 à 20 % en 1952-1953
 - pour la Terramycine
 - pour l'Auréomycine
- } de 0 % en 1947-1949 à 15 % en 1952-1953

De plus, en 1952-1953, 5 % des souches étaient résistantes simultanément à ces cinq antibiotiques.

COUDREAUX, à la clinique des Enfants-Malades, trouve les proportions suivantes de souches résistantes vis-à-vis de :

	1950	1952
Streptomycine,		55 %
Chloramphénicol	16 %	50 %
Auréomycine	32 %	71 %
Terramycine	36 %	69 %

A. LUTZ, de Strasbourg, rapporte les pourcentages suivants :

	1952	1953
	112 souches	250 souches
Staphylocoques sensibles à tous les antibiotiques	30 %	22 %
Staphylocoques sensibles à Streptomycine, Auréomycine, Chloromycétine et Terramycine		14,8 %
Staphylocoques sensibles à Auréomycine, Chloromycétine, Terramycine	20 %	10,8 %
Staphylocoques sensibles à Pénicilline, Streptomycine, Chloromycétine		2,4 %
Staphylocoques sensibles à Auréomycine, Terramycine	15 %	1,2 %
Staphylocoques sensibles à Streptomycine, Chloromycétine		2 %
Staphylocoques sensibles à la Chloromycétine seule	10 %	29 %
Staphylocoques résistants à tous les antibiotiques	4,5 %	8,8 %

Ces chiffres montrent avec éloquence l'ascension rapide du pourcentage des souches résistantes *in vitro* à tous les antibiotiques usuels.

Toutefois, il convient de faire certaines remarques. Tout d'abord ces statistiques portent sur des germes isolés en milieu hospitalier. En pratique urbaine ou rurale, si l'on peut constater cette même progression vers la résistance, elle est certes beaucoup moins nette. Dans ces conditions, GOSLINGS, sur 50 cas d'infections superficielles et 47 cas de septicémie ou ostéomyélite aiguë, compte seulement 2 souches pénicillino-résistantes dans le premier groupe, 3 dans le second et les germes étaient sensibles aux autres antibiotiques. SUMMERS estime à 24 % la proportion de staphylocoques pénicillino-résistants provenant de malades traités à domicile, et à 50 % celle des souches correspondantes provenant de sujets hospitalisés.

D'autre part, il est remarquable que la fréquence des souches de staphylocoques résistants à la pénicilline va diminuant, actuellement.

Pour GERBEAUX, sur 523 souches :

- 1951 : 71 %
- 1952 : 30 à 40 %
- 1^{er} trim. 1953 : 27 %

Ce fait doit être rapproché d'une utilisation moins fréquente de la Pénicilline. D'ailleurs, les recherches des différents auteurs tendent à montrer que le pourcentage des staphylocoques résistant à un antibiotique, dans une région donnée, est lié à l'usage plus ou moins large que l'on y fait de l'antibiotique envisagé. Ceci justifie pleinement la recherche continuelle de nouveaux corps antibiotiques.

Nous avons vu qu'*in vitro*, l'activité de la Spiramycine sur le staphylocoque était satisfaisante ; que, d'autre part, il n'existait pas de résistance croisée avec les antibiotiques usuels, mis à part l'Erythromycine et la Carbomycine.

J. GATÉ et J. PELLERAT, à Lyon, ont étudié 65 souches de staphylocoques pathogènes isolés de lésions dermatologiques, avec les résultats suivants :

Pénicilline	34 R.	19 S.M.	12 T.S.
Streptomycine	18	19	28
Auréomycine	20	11	34
Terramycine	22	9	34
Chloromycétine	3	21	41
Néomycine (55 souches)	4	10	41
Spiramycine (57 souches)	3	6	48

(R : résistantes ; S.M. : sensibilité moyenne ; T.S. : très sensibles)

Notre Maître A. DARBON a isolé, par prélèvement nasal effectué sur des membres du personnel hospitalier de l'hôpital du Val-de-Grâce et testé 66 souches de staphylocoques dorés pathogènes. Les chiffres obtenus concordent avec ceux précédemment cités :

	Souches résistantes	Souches sensibles	Pourcentage des souches résistantes
Pénicilline	51	15	77 %
Streptomycine	19	47	29 %
Chloramphénicol ..	6	60	9 %
Tétracycline	23	43	35 %
Erythromycine	3	63	4,5 %
Spiramycine	3	63	4,5 %

Si nous notons, qu'au moment de cette étude, la Spiramycine était largement utilisée dans le service intéressé, nous pouvons conclure que cet antibiotique paraît être, avec l'Erythromycine — d'emploi plus délicat — l'arme la plus active sur le staphylocoque.

Nous allons voir si, en clinique, la Spiramycine répond aux espoirs que son activité au laboratoire a permis d'espérer :

- dans les staphylococcies cutanées ;
- dans les suppurations profondes à staphylocoque ;
- dans les entéro-colites staphylococciques ;
- dans les septicémies à staphylocoque.

I. — STAPHYLOCOCCIES CUTANÉES

L'activité de la Spiramycine s'est révélée remarquable dans ce domaine : abcès, anthrax, furonculose, acné, pyodermites, impétigo.

OBSERVATION N° 1

(Malade du service de Dermatologie du Val-de-Grâce)

Staphylococcie cutanée rebelle, survenue en Indochine à la suite d'une acné comédonienne discrète. A son arrivée, l'affection évolue depuis cinq mois, malgré les traitements divers : Chloromycétine, levure de bière, complexes vitaminiques B, sels d'étain, auto-hémo, Auréomycine, radiothérapie, ultra-violets, anatoxine staphylococcique.

L'état général est médiocre (perte de 9 kg). Innombrables abcès furonculoux avec placards d'infiltration dermique gênant le mouvement, interdisant le sommeil en décubitus dorsal. Les lésions prédominent au niveau de la nuque, de la partie moyenne du dos, des fesses et de la face postérieure des jambes. Après ponction d'abcès et antibiogramme, le malade reçoit d'abord de l'Erythromycine. Il se produit une certaine amélioration, puis l'état reste stationnaire avec tendance à l'aggravation. Un traitement par la Spiramycine est alors entrepris, à raison de 3 g par jour. Pour la première fois, on obtient un excellent résultat : après quinze jours de traitement (48 g), il ne persiste plus que de petits foyers infectieux, pas de nouvelle poussée. L'état général s'améliore rapidement.

Le Staphylocoque isolé des lésions s'est révélé moyennement sensible à la Spiramycine (action bactéricide à partir de 12,5 mcg/ml, moins qu'au Chloramphénicol et qu'à l'Erythromycine (action bactéricide nette pour 1,5 mcg/ml).

Il s'agit donc d'un résultat clinique paradoxal.

J. PELLERAT a publié un cas d'abcès staphylococciques multiples et disséquants du fourreau de la verge avec adénopathie inguinale inflammatoire et douloureuse. Un traitement bref par la Spiramycine (2 g par jour pendant trois jours) a apporté un résultat remarquable. Le même auteur a obtenu un effet thérapeutique tout aussi satisfaisant sur un sycosis microbien avec folliculite profonde de la barbe (15 g en six jours) et dans un cas d'hydrosadénite bilatérale (25 g en dix jours).

P. DUREL a stoppé l'évolution de 2 cas de furonculose grave et rebelle par l'administration de Spiramycine pendant quelques jours.

Des succès analogues sont signalés par J. FLAMANT et par A. DALLOZ-BOURGUIGNON dans le traitement d'anthrax, de furoncle de l'aile du nez et de la lèvre supérieure.

II. — SUPPURATIONS STAPHYLOCOCCIQUES PROFONDES

Les localisations pleuro-pulmonaires des staphylococcies sont fréquentes, l'atteinte respiratoire se faisant par voie sanguine ou par voie respiratoire descendante.

OBSERVATION N° 2

(*Malade de l'hôpital Broussais,*
service du Professeur DE GENNES, Docteur COURJARET)

Cet homme de trente-quatre ans présente une température oscillant entre 37° et 40° et un point de côté gauche. L'examen clinique et la radiographie pulmonaire font poser le diagnostic de pleurésie purulente enkystée, vraisemblablement interlobaire. Leucocytose à 19.600 G.B. Les tentatives de ponction mettent en évidence la présence d'une coque, mais ne ramènent pas de liquide. Le malade reçoit Pénicilline-Streptomycine, puis Auréomycine : la température reste oscillante. Un traitement de sept jours par l'émétine reste sans effet. Le Chloramphénicol et la Sanclomycine n'améliorent pas l'évolution.

Une culture à partir de crachats purulents permet d'isoler un staphylocoque doré, résistant à Pénicilline-Streptomycine, sensible à l'Erythromycine (0,27 γ) et la Spiramycine (0,25 γ).

L'Erythromycine étant mal tolérée, le malade est mis à la Spiramycine qui dès le troisième jour provoque une chute thermique stable.

On peut donc conclure à un résultat rapide et excellent, après plus d'un mois de traitements divers pratiquement inactifs.

Il n'en est pas de même dans le cas suivant.

OBSERVATION N° 3

(Malade de l'hôpital Beaujon,
service du Docteur BERTRAND-FONTAINE, Docteur SCHNEIDER)

Il s'agit d'un homme de quarante-six ans, hospitalisé pour une suppuration chronique des voies respiratoires avec nombreux micro-abcès staphylococciques des poumons confirmés par l'examen radiologique et la présence constante dans l'expectoration d'un staphylocoque pathogène.

Un traitement par Pénicilline-Streptomycine, puis adjonction d'Auréomycine n'a aucune action.

On administre alors une association Hydrocortisone (60 mg) et Spiramycine (3,50 g puis 4 g). L'effet est excellent. Or, à deux reprises, l'Hydrocortisone est stoppée, le malade ne recevant que de la Spiramycine. Les deux fois, la température remonte aussitôt, alors que l'expectoration redevient purulente et l'Hydrocortisone doit être reprise.

Donc : action vraisemblablement nulle de la Spiramycine. Il faut noter toutefois sa tolérance remarquable (303,50 g en deux mois et demi).

III. — ENTÉROCOLITES A STAPHYLOCOQUE

L'efficacité de la Spiramycine dans ce domaine relève d'un double processus. D'une part son activité sur le staphylocoque, dont la résistance à l'antibiotique est encore rare ; d'autre part, les études de laboratoire ont montré que la Spiramycine, comme l'Erythromycine, n'est pas active sur les germes saprophytes intestinaux. Son emploi ne risque donc pas de provoquer le déséquilibre de la flore intestinale que l'on peut rencontrer lors de l'administration d'autres antibiotiques (Tétracyclines en particulier) ; de plus, elle respecte *Escherichia coli* que de nombreux auteurs considèrent comme un antagoniste du staphylocoque (DE LAVERGNE, BURDIN et SCHMITT).

Nous avons eu l'occasion d'employer avec succès la Spiramycine dans plusieurs cas d'entérites aiguës — par intoxication alimentaire ou complication d'un traitement à l'Auréomycine — où la coproculture avait mis en évidence un staphylocoque pathogène entéro-toxique.

J. BOUDREAUX, dans deux cas de diarrhée staphylococcique après traitement par Pénicilline-Ststreptomycine, a obtenu, par la Spiramycine, un arrêt rapide de la diarrhée et la disparition du staphylocoque dans les selles.

A. SENN et P. LUNDSGAARD ont publié 12 observations d'entérites à staphylocoques graves, toutes guéries par l'administration de Spiramycine.

IV. — SEPTICÉMIES À STAPHYLOCOQUE

La difficulté de leur traitement est due, pour une part, à l'enkystement des germes dans des foyers profonds mal vascularisés, d'autre part à la résistance croissante des germes aux antibiotiques. Ici encore, avec la Spiramycine, d'excellents résultats ont été obtenus.

OBSERVATION N° 4

(*Malade de l'hôpital Broussais,*
service du Professeur DE GENNES, Docteur COURJARET)

Chez cet homme de trente-huit ans, l'affection débute par un épisode pharyngé fébrile.

Quelques jours après, apparition de multiples abcès d'allure furonculaire, sur tout le corps.

Le sujet est hospitalisé après une semaine. Il présente cliniquement un syndrome pulmonaire aigu de la base gauche, confirmé par la radiographie qui montre, localement, une diminution de transparence avec, au centre, une image plus claire, à la partie inférieure de laquelle on discute l'existence d'un niveau liquide.

Les examens pratiqués montrent : une leucocytose à 10.400 G.B. avec polynucléose neutrophile, vitesse de sédimentation accélérée (116 à la première heure). L'examen cyto-bactériologique des crachats donne peu de renseignements. Par contre, la ponction d'un élément cutané permet de mettre en évidence la présence d'un staphylocoque doré.

Après antibiogramme, un traitement est entrepris par Pénicilline : 2 millions I.M., Terramycine : 2 g. La température se maintient à 39°, tandis qu'apparaissent, le lendemain, deux nouveaux foyers pulmonaires, à droite.

Le malade est mis alors à la Spiramycine, à 4 g/jour. Dès le jour suivant, l'amélioration fonctionnelle est nette. Après quarante-huit heures, la température décroche franchement : elle est à 37°7 le matin. Les signes d'auscultation s'estompent, les éléments cutanés sont secs. Le sixième jour, le malade est apyrétique. Le traitement est poursuivi à la dose de 3 g/jour, la leucocytose disparaît, la vitesse de sédimentation se normalise. Une radiographie pulmonaire, en fin de traitement, montre un nettoyage presque complet.

En résumé : il semble que l'on puisse interpréter cette affection comme une septicémie à staphylocoque, à point de départ pharyngé, suivi de manifestation cutanée (le germe n'ayant été mis en évidence

qu'à ce niveau), puis de plusieurs localisations pulmonaires. La souche isolée des éléments furonculeux était sensible à la Pénicilline et à la Terramycine ; cependant, le traitement par ces deux antibiotiques pendant vingt-quatre heures, non seulement n'a provoqué aucune amélioration, mais n'a pas empêché l'apparition de nouvelles localisations pleuro-pulmonaires. Par contre, la Spiramycine a entraîné une amélioration rapide de l'état général, des tests biologiques et des images radiologiques.

OBSERVATION N° 5

(Malade de l'hôpital du Val-de-Grâce)

Homme de quarante-sept ans, entré dans le service pour syndrome fébrile persistant depuis dix jours avec apparition successive d'une iridocyclite gauche, d'une épидидymite droite, d'une arthrite du genou droit, d'une pyurie.

Pendant les trois premiers jours, un traitement par le Chloramphénicol reste sans effet sur la température et le syndrome infectieux. A ce moment, la numération-formule montre : une anémie à 2.740.000 G.R. avec 75 % d'hémoglobine, une leucocytose (11.000 G.B.) avec polynucléose (87 %).

Lés résultats de l'hémoculture pratiquée à l'entrée montrent la présence d'un staphylocoque doré pathogène, résistant à la Pénicilline et à la Streptomycine, sensible également au Chloramphénicol, à l'Auréomycine, la Terramycine, la Tétracycline, l'Erythromycine et la Spiramycine. |

Le malade est mis à la Spiramycine : 4 g/jour. On assiste à une chute rapide de la température en trois jours. Apparaît alors une phlébite du membre inférieur droit, traitée par les anti-coagulants et poursuite de l'antibiothérapie. Rétrocession rapide des signes locaux et généraux.

Dix jours après, le malade est apyrétique. Le traitement est poursuivi pendant sept jours (68 g de Spiramycine). Aucun nouveau signe de localisation du germe. La diurèse est bonne, le sédiment urinaire devenu normal. L'anémie est en grande partie réparée (3.760.000 G.R. avec 90 % d'hémoglobine), la leucocytose est à 6.000 G.B. Le malade part en convalescence.

J. BOUDREAUX a obtenu également deux succès intéressants. Plus récemment, le Professeur agrégé R. BERNARD a présenté à la Société de Pédiatrie de la région provençale, un cas de septicémie à staphylocoque guéri par la Spiramycine.

CHAPITRE III

LES AFFECTIONS STREPTOCOCCIQUES

Nous avons vu, dans notre première partie, l'action satisfaisante de la Spiramycine sur le streptocoque au laboratoire, tant du point de vue bactériostase que bactéricidie. Résultat intéressant puisque la résistance du germe vis-à-vis des différents antibiotiques va croissant. Pour A. LUTZ et Mlle Docq :

- les streptocoques hémolytiques sont restés sensibles ;
- des souches de plus en plus nombreuses de streptocoques verdissants sont résistantes à la Pénicilline et à la Streptomycine ;
- parmi les autres antibiotiques, on observe une certaine résistance pour l'Auréomycine et la Terramycine, peu de résistance au Chloramphénicol et surtout 90 % de sensibilité à l'Erythromycine et à la Spiramycine.

En clinique, les résultats sont encourageants :

OBSERVATION N° 6

(Val-de-Grâce)

Malade de soixante-quinze ans, dans les antécédents duquel on retrouve, après résection endoscopique d'un adénome prostatique, de nombreuses poussées d'infection urinaire traitées par l'Auréomycine ou la Terramycine, antibiotiques généralement mal tolérés du point de vue gastrique.

L'affection débute brutalement par : frissons, fièvre à 39°5, sensation de cuisson au niveau de l'oreille gauche.

Le lendemain, à l'entrée, aspect caractéristique : placard érysipélateux englobant le pavillon de l'oreille, s'étendant légèrement dans la région de la nuque, envahissant la face jusqu'à l'orbite et l'aile du nez.

Le traitement prescrit comporte : Spiramycine 3 g et pulvérisation de sérum physiologique au Lucas-Championnière.

Après vingt-quatre heures, la lésion est légèrement désinfiltrée, la desquamation commence. Le troisième jour, l'apyrexie est complète et on ne perçoit pratiquement plus de lésion.

La tolérance digestive de l'antibiotique fut parfaite.

Cette action rapide et efficace de la Spiramycine sur les érysipèles de la face est signalée également par J. COURJARET, par WAREMBURG et NIQUET, par G. RENOUX, R. DUPOUX et M. HUET.

Dans le traitement des angines streptococciques, la Spiramycine nous a paru témoigner d'une efficacité égale à celle des autres antibiotiques couramment employés.

L'un d'entre nous, dans sa thèse consacrée aux complications rénales des infections rhino-pharyngées, montre le rôle important joué par le streptocoque hémolytique dans l'apparition de tels accidents. Il constate d'autre part, que si l'on trouve avec une certaine fréquence des albuminuries transitoires et des atteintes rénales frustes au cours du traitement des angines par la Spiramycine — son emploi étant réservé aux angines sévères, avec atteinte rénale souvent pré-existante — du moins aucun cas de néphrite n'est à signaler dans les suites.

L'observation suivante intéresse un cas de complication articulaire.

OBSERVATION N° 7

(Malade de l'hôpital du Val-de-Grâce)

Il s'agit d'un homme de quarante-six ans, hospitalisé pour un rhumatisme infectieux, survenu après angine streptococcique et accompagné d'une éruption cutanée de vastes placards papuleux de teinte lie de vin (qui devaient ultérieurement desquamer). L'âge du sujet, les examens pratiqués permettent d'éliminer la maladie de Bouillaud.

Le traitement entrepris comporte Pénicilline 2 millions d'unités et salicylate, puis adjonction de Streptomycine. Après quatre jours, l'évolution est inchangée, la température demeure à 38°-39°. Le malade est mis alors à la Spiramycine seule (3 g *pro die*). Le cinquième jour, l'apyrexie est obtenue, les douleurs articulaires ont disparu. La courbe thermique se maintient à la normale. Le sujet peut bientôt sortir guéri.

Excellent résultat donc, obtenu rapidement et après échec de la Pénicilline et de la Pénicilline-Streptomycine.

Par contre, dans un cas de maladie d'Osler, le traitement par la Spiramycine d'emblée s'est soldé par un échec.

OBSERVATION N° 8

(Malade de l'hôpital du Val-de-Grâce)

Endocardite subaiguë à streptocoque, chez un homme de quarante-quatre ans. Début par dyspnée, puis accès fébriles vespéraux, avec frissons et sueurs. A l'examen : sujet pâle, souffle diastolique de base, intense, vibrant, splénomégalie nette, hippocratisme digital discret, quelques arthralgies.

Pendant les quatre premiers jours, est pratiqué un traitement salicylé et une hémoculture est effectuée chaque jour, au moment du frisson. Les quatre hémocultures mettent en évidence un streptocoque de type viridans. L'antibiogramme montre un excellent pouvoir bactéricide de la Spiramycine (1,25 mcg/ml) et de l'Erythromycine (1,5 mcg/ml).

Le malade est mis à la Spiramycine : 4 g/jour. Dès le deuxième jour, l'apyrexie est obtenue, la splénomégalie régresse pour disparaître après huit jours. Les hémocultures sont négatives.

Après vingt jours, le traitement est stoppé (soit 80 g). La température s'élève, cependant que s'aggrave l'état cardiaque. L'hémoculture est de nouveau positive : un streptocoque viridans est isolé.

La Pénicilline est alors utilisée à la dose quotidienne de 5 millions d'U.O. La température redevient normale après vingt-quatre heures. L'évolution se fera favorablement dans la suite.

La Spiramycine n'a joué ici qu'un rôle bactériostatique momentané, la rechute bactériologique et clinique s'étant produite dès l'arrêt du traitement. Or, on sait que l'antibiothérapie des endocardites (R. FROMENT et J. THIVOLET) doit être bactéricide et non seulement bactériostatique.

Dans le cas précédent, les épreuves de laboratoire montraient une action bactéricide totale au taux de 1,25 mcg/ml. Faut-il attribuer cet échec à un taux humoral insuffisant de l'antibiotique (il ne dépasse jamais 2,2 mcg/ml) qui, selon certains auteurs, devrait être quatre à cinq fois supérieur à la concentration minima bactéricide *in vitro* pour obtenir la guérison définitive, ou à un défaut de pénétration du produit au niveau des végétations valvulaires ?

G. GIRAUD et coll. pensent que la Spiramycine ne constitue pas un bon traitement d'attaque d'une maladie d'Osler, mais qu'il est parfaitement justifié de l'employer — de préférence peut-être aux Tétracyclines — après l'échec des antibiotiques usuels. Ces auteurs ont ainsi traité et guéri une endocardite à streptocoque non hémolytique greffée sur cardiopathie congénitale (communication interventriculaire et dilatation de l'artère pulmonaire) dont l'évolution n'avait pu être enrayée par Pénicilline-Streptomycine, puis Auréomycine. Dès le

début d'une longue cure de Spiramycine (3 g *pro die*), les signes cliniques et biologiques s'améliorent et la guérison sera bientôt assurée.

J. COURJARET rapporte le cas d'une endocardite bactérienne à hémocultures négatives. Un traitement par la pénicilline à dose usuelle (3 millions U.O./jour) pendant vingt-trois jours est inefficace. La Spiramycine (3 g/jour) puis la Sanclomycine (3 g/jour) administrée par voie buccale ne sont pas tolérées par le malade, qui sera tiré d'affaire par Cortisone et Sanclomycine injectable.

Il ne s'agit pas d'un échec thérapeutique puisque la Spiramycine n'a pu être administrée plus de quarante-huit heures, à cause des vomissements et des douleurs gastriques, mais d'un cas d'intolérance digestive.

Signalons ici les travaux effectués par R. MARTIN, B. SUREAU, Y. CHABBERT et coll. sur l'emploi comparé de la Spiramycine et de l'Erythromycine dans le traitement de la scarlatine. Il s'agit de sujets, des enfants surtout, chez qui le diagnostic est pratiquement indiscutable. L'étude des critères cliniques, hématologiques et bactériologiques ne met en évidence aucune différence significative entre les malades traités par l'un ou l'autre antibiotique. Par contre, on a pu constater une persistance plus longue des signes cliniques et biologiques chez des scarlatins entrés à l'hôpital après un certain temps d'évolution de la maladie sans traitement. Enfin, les auteurs insistent sur l'excellente tolérance du sulfate de Spiramycine (50 mg/kg de poids, *per os* pendant dix jours), alors que l'éthylcarbonate d'Erythromycine avait entraîné, dans la moitié des cas, des troubles digestifs, des migraines ou des douleurs articulaires.

CHAPITRE IV

LES AFFECTIONS A ENTEROCOQUES

Elles sont rares. Au laboratoire (LUTZ et Mlle Docq), *Streptococcus faecalis* résiste à la Pénicilline et à la Streptomycine. Vis-à-vis de la Spiramycine, il est à classer parmi les germes « moyennement sensibles » (W. RITZERFELD).

L'évolution de l'endocardite à entérocoque est, en général, jugulée d'une façon satisfaisante par l'association Pénicilline à très hautes doses et Streptomycine.

Nous rapportons ici l'observation d'un malade traité avec succès par la Spiramycine, après échec d'autres antibiotiques.

OBSERVATION N° 9

Endocardite infectieuse à entérocoque, chez un malade de vingt-sept ans, porteur d'une insuffisance aortique préexistante. Lorsqu'il est évacué d'Allemagne sur l'hôpital du Val-de-Grâce, l'affection évolue depuis un mois environ. Au point de vue antibiothérapie, il a reçu : Pénicilline, Chloromycétine, Auréomycine, Terramycine.

L'examen clinique, à l'arrivée, permet de conclure à une mitro-aortite d'installation insidieuse. La splénomégalie a disparu, il n'y a pas de signes d'insuffisance ventriculaire. Vitesse de sédimentation peu accélérée, formule sanguine normale, pas d'atteinte rénale.

L'hémoculture pratiquée est positive : présence d'un entérocoque sensible à Auréomycine, Chloromycétine, Terramycine, Spiramycine (0,15 g par cm³). La souche microbienne est adressée à l'Institut Pasteur pour recherche du pouvoir bactériolytique des antibiotiques seuls ou associés.

Le malade est alors traité par Pénicilline en perfusion endoveineuse (10 millions d'unités par vingt-quatre heures) et Streptomycine I.M. 2 g. Le résultat clinique est médiocre, l'apyrexie n'est pas obtenue.

La dose de Pénicilline est portée à 20 millions d'unités, puis à 24 millions d'unités par jour. Malgré ce traitement, la température remonte. Une hémoculture se révèle positive, après une vingtaine de jours.

La thérapeutique précédente est abandonnée. On lui substitue la Spiramycine, 3 g *pro die*. En trois jours, l'apyrexie est obtenue, elle se maintiendra. Les hémocultures de contrôle ont toutes été négatives. Le malade a reçu 50 g de Spiramycine lorsqu'il sort de l'hôpital, guéri du point de vue bactérien, mais toujours porteur de son insuffisance aortique qui lui occasionnera des accidents ultérieurs.

A. RAVINA et M. PESTEL, chez une femme de quarante-deux ans, atteinte d'un rétrécissement mitral, ont obtenu la guérison d'une endocardite à entérocoque, qu'un traitement préalable par l'Oxytétracycline n'avait absolument pas influencé. L'hémoculture ne devint négative qu'au troisième jour et le malade reçut au total 125 g de Spiramycine.

Le résultat fut moins heureux dans un cas de méningite purulente à entérocoque, chez un homme de soixante-neuf ans. Au laboratoire, le germe s'était révélé résistant à tous les antibiotiques, sauf à la Spiramycine (sensibilité moyenne). L'administration de celle-ci ne put empêcher l'exitus rapide. D'autres exemples semblables permettent de penser que la Spiramycine passe mal la barrière méningée.

CHAPITRE V

LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES

Dès mars 1955, D. BARBIERI, en Italie, faisait part des résultats excellents qu'il avait obtenus avec la Spiramycine dans diverses pneumopathies aiguës ou chroniques. L'efficacité de l'antibiotique dans ce domaine est maintenant bien connue. De nombreux auteurs ont publié des observations éloquentes accompagnées de courbes thermiques particulièrement évocatrices.

Au niveau de l'étage supérieur des voies respiratoires, signalons seulement l'action rapide (de quelques heures à quarante-huit heures) obtenue par la Spiramycine, tant sur la courbe thermique que sur les signes fonctionnels et locaux, dans le traitement des angines, des rhinopharyngites, des sinusites.

L'un de nos malades, présentant une pansinusite secondaire à une atteinte grippale, avec atteinte marquée de l'état général et douleurs violentes, a vu disparaître température et manifestations douloureuses après trois jours de traitement (3 g *per os* par jour).

H. WAREMBOURG et G. NIQUET, J. FLAMANT et H. JAVELIER ont obtenu des résultats identiques. Il en est de même pour A. DALLOZ-BOURGUIGNON, qui signale également l'heureux effet du traitement par la Spiramycine des otites, chez l'enfant en particulier.

L'évolution des affections bronchiques est influencée d'une façon analogue. Dans les bronchites aiguës, les poussées aiguës des bronchites chroniques, l'apyrexie est obtenue en quelques jours ; alors que les signes fonctionnels régressent rapidement. G. RENOUX, R. DUPOUX, M. HUET, sur une série de six bronchites banales, ont obtenu dans chaque cas la disparition des signes cliniques et le retour de la température à la normale en vingt-quatre à quarante-huit heures.

A. RAVINA et M. PESTEL ont publié l'observation d'un jeune homme traité pour une dilatation des bronches depuis quatre ans : aspirations bronchiques, aérosols, Pénicilline, Chloramphénicol, cure sulfu-

reuse n'ont que peu amélioré l'évolution de la maladie. Lorsque le malade est pris en charge, les signes généraux, fonctionnels, physiques et radiologiques sont importants. Un traitement bref par la Spiramycine réduisit rapidement l'expectoration, en même temps que l'état général devenait rapidement meilleur. Les traitements antérieurs n'avaient pas permis un tel résultat.

Nous avons pu voir un cas identique dans notre service.

Il s'agissait d'une femme de cinquante ans, suivie depuis huit ans, atteinte de bronchectasie sous sténose après thoracoplastie ancienne. Périodiquement, des épisodes rétentionnels la ramenaient à l'hôpital. Du point de vue clinique : début brutal, température, expectoration purulente très abondante, dyspnée et toux quinteuse nocturne empêchant tout sommeil. Les cures antibiotiques, par voie buccale et même générale étaient toujours très mal tolérées, entraînant des troubles digestifs divers. Au cours de son dernier séjour, la Spiramycine a été administrée, malgré la réponse défavorable de l'antibiogramme pratiqué sur la flore globale des crachats. L'apyrexie est obtenue en trois jours, l'expectoration devenue muqueuse disparaît en quelques jours. La comparaison des courbes thermiques et des résultats cliniques obtenus lors des précédents traitements, montre un effet plus décisif et plus rapide de la Spiramycine, dont la tolérance fut parfaite.

Nous avons traité par la Spiramycine une série de 25 « pneumopathies communes » étiquetées : congestion pulmonaire, foyers des bases, cortico-pleurites post-grippales. Il s'agissait de malades fébriles, porteurs de signes physiques variables, et présentant des images non systématisées à la radioscopie. La plupart d'entre eux ont été mis d'emblée à la Spiramycine, certains avaient reçu auparavant un autre antibiotique, sans résultat ; dans un cas enfin, un nouveau foyer pulmonaire était apparu à l'arrêt d'un traitement par la Chloromycétine. Sur cet ensemble, nous avons obtenu :

- 20 bons résultats ;
- 2 résultats moyens (nécessité d'une cure prolongée) ;
- 2 échecs, où il fallut changer le traitement ;
- dans 1 cas, le malade fit une rechute peu après sa sortie de l'hôpital.

D'une façon générale, nous pouvons faire les remarques suivantes :

- L'apyrexie est obtenue rapidement : de vingt-quatre heures à trois jours dans la majorité des cas.
- Comme il est classique dans le traitement des pneumopathies par les antibiotiques, les signes physiques persistent après la chute thermique. Ils ont disparu le plus souvent, au sixième ou septième jour.
- Il en est de même du nettoyage radiologique.

- La dose quotidienne optima chez l'adulte paraît être de 3 g par jour, le traitement étant poursuivi pratiquement jusqu'à la disparition des manifestations cliniques.
- Signalons enfin que la tolérance fut excellente chez tous nos malades.

Un des cas de la série précédente intéresse un enfant de quatre ans, qui présentait au cours d'une rougeole deux gros foyers pulmonaires du champ droit et un début de syndrome toxique. L'effet de la Spiramycine (1,50 g par vingt-quatre heures) fut rapide et excellent. Nous avons eu ainsi l'occasion d'employer cet antibiotique, à titre préventif, au cours de rougeoles et de coqueluches chez l'enfant : il a toujours fait preuve d'une action satisfaisante.

Les pneumocoques sont restés, pour le plus grand nombre de souches, très sensibles aux antibiotiques. Nous avons vu l'activité remarquable de la Spiramycine sur le germe *in vitro*. Il n'est donc pas étonnant de constater en clinique, le succès de cet antibiotique dans la thérapeutique des pneumopathies à pneumocoques. Nous avons pu l'observer nous-même, et de nombreux auteurs en font état. Citons en particulier G. RENOUX, R. DUPoux et M. HUET, pour qui l'action de la Spiramycine est des plus nettes dans les pneumonies franches, où la fièvre cède en douze à vingt heures. Ils citent ainsi 21 observations : 20 malades ont guéri rapidement ; chez le dernier, le traitement a dû être prolongé : la souche de *Diplococcus pneumoniae* isolée des crachats s'était révélée peu sensible à l'antibiotique.

J. SOULAGE, G. CHARMOT et J. DELAHOUSSE ont publié 18 observations de pneumococcies pulmonaires chez le noir africain. S'il est difficile de préciser, chez de tels malades, les antécédents lointains et immédiats, il est certain qu'ils sont particulièrement sensibles au pneumocoque. Ces auteurs notent la rapidité d'action de la Spiramycine sur la température et les signes fonctionnels, les signes radiologiques régressant eux-mêmes dans un délai de huit à quinze jours.

Nous n'avons pas eu, personnellement, l'occasion d'employer la Spiramycine dans le traitement des épanchements pleuraux. Dans les pleurésies séro-fibrineuses, son activité semble très limitée. Par contre, dans les pleurésies purulentes, on retrouve l'action efficace et rapide de la Spiramycine sur la flore microbienne. A. RAVINA et M. PESTEL ont publié ainsi un cas de pleurésie purulente à germes indéterminés, survenue chez une malade de quarante-huit ans. Le traitement antibiotique précédemment entrepris (Pénicilline-Streptomycine) était resté sans résultat. Ces auteurs ont administré la Spiramycine par voie buccale (3 g, puis 2 g par jour) ; ils lui ont associé, chose intéres-

santé, la voie intra-pleurale en utilisant de la Spiramycine lyophilisée, sous forme de sulfate, dont le malade a reçu 2,75 g en onze injections. Ce traitement antibiotique local, auquel fut adjoint par deux fois une substance lytique (Streptokinase), eut rapidement raison des germes et des cloisonnements, évitant ainsi la pleurotomie. L'état général, très altéré au début de l'affection, s'améliora parallèlement. À sa sortie de l'hôpital, seule persistait une image radiologique en voie d'effacement : la malade pouvait être considérée comme guérie.

Une efficacité identique a pu être observée lors d'épisodes infectieux surajoutés à une tuberculose pulmonaire (G. RENOUX et coll.), à un cancer bronchique (J. SCHNEIDER).

CHAPITRE VI

LES AFFECTIONS VIRALES

Les résultats obtenus dans le traitement des viroses sont très variables.

Dans les maladies bénignes, telles que *varicelle*, *oreillons*, *rubéole*, l'administration de Spiramycine, pour satisfaisante qu'en soient les effets, ne paraît pas présenter de gros avantages sur l'emploi des autres antibiotiques classiques. Nous avons vu ailleurs l'action intéressante constatée dans les manifestations pulmonaires grippales et dans la prévention des complications pulmonaires de la rougeole.

Une thérapeutique efficace de la *mononucléose infectieuse* reste à trouver. Après l'essai de la Pénicilline (BENNICKE), de l'Auréomycine (SYDENSTRICHER), de la Terramycine (JANBON et coll.), il fallut admettre que ces antibiotiques ne modifiaient pas la durée de la période fébrile, les signes physiques et fonctionnels. La même conclusion s'impose pour la Spiramycine. Nous l'avons employée pour traiter 10 cas d'adénolymphoïdite aiguë bénigne, typiques du point de vue clinique, hématologique et sérologique. L'évolution très irrégulière des signes cliniques et de la courbe thermique, bien classique dans cette affection, permet de conclure que nous n'en avons tiré aucun bénéfice.

Par contre, dans 2 cas d'*ectodermose érosive pluri-orificielle*, nous avons obtenu des résultats que l'on peut qualifier d'excellents, connaissant l'évolution le plus souvent longue et pénible de cette maladie. Les deux observations se ressemblent.

OBSERVATION N° 10

Jeune homme de vingt et un ans.

A l'entrée dans le service, l'état général est relativement altéré. La température est à 38°5, le malade présente des lésions caractéristiques de l'ectodermose érosive pluri-orificielle. Elles atteignent les lèvres, la pointe et le pourtour de la langue, la région péri-anale, le gland. On observe de plus quelques éléments maculo-papu-

leux, érythémateux, de la taille d'une pièce de cinquante centimes, disséminés en petit nombre sur les avant-bras, les membres inférieurs, l'abdomen. Pas d'écoulement urétral.

Les examens de laboratoire ne montrent aucune particularité, sauf le prélèvement urétral qui met en évidence la présence d'inclusions de type *Chlamydozoon oculo-genitale*.

Dès l'entrée, le malade est mis à la Spiramycine (2 g par vingt-quatre heures) et Béczyme injectable.

Le résultat est très favorable immédiatement. Apyrexie obtenue en vingt-quatre heures. Au bout de quarante-huit heures, les lésions sont détergées, propres, saignantes. La cicatrisation s'amorce dès le quatrième jour, elle est totale au huitième jour. L'état général est excellent et le malade part en convalescence le dixième jour.

Nous avons obtenu un succès analogue dans un autre cas d'ectodermose érosive pluri-orificielle tout aussi typique. Cicatrisation complète des lésions en douze jours. Reprise rapide de l'état général. Malgré l'administration de Pénicilline (1 million U.O.) au moment de l'entrée à l'hôpital, la rapidité de la guérison doit être attribuée à la Spiramycine (3 g par jour) si l'on compare cette évolution à celle obtenue, chez d'autres malades, avec la Pénicilline seule.

R. LACROUX et P. GALLEY ont rendu compte, à la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, des résultats qu'ils avaient obtenus dans le traitement de la *maladie de Nicolas-Favre* par la Spiramycine. Leur expérience porte sur 11 cas de lymphogranulomatose inguinale subaiguë, chez des militaires rapatriés d'Indochine. La guérison fut totale ou semi-totale dans 9 cas sur 11, la dose d'antibiotique employée étant de 3 g par jour, pour une durée de seize à trente-neuf jours. Les deux autres malades avaient été nettement améliorés, mais devant la lenteur de l'évolution, un traitement antimonié fut établi, associé à la radiothérapie. Dans 4 cas enfin, l'antibiothérapie ne put empêcher la fistulisation d'apparaître, mais la poursuite du traitement a entraîné la cicatrisation rapide des lésions.

Les mêmes auteurs ont pu comparer aux résultats précédents ceux obtenus avec les Tétracyclines. Ils en concluent à l'efficacité au moins égale et parfois supérieure de la Spiramycine sur celle de la Chlor-tétracycline et de l'Oxytétracycline, la tolérance de la première étant, comme toujours, remarquable malgré la durée relativement longue du traitement.

Cette maladie est devenue rare en France. C. PEDOYA, au Val-de-Grâce, a traité un cas de lymphogranulomatose inguinale par la Spiramycine, à la dose de 3 g par jour pendant treize jours. Les adénopathies ont régressé rapidement. La guérison complète a été constatée le dixième jour après l'arrêt du traitement.

L'étiologie des *urétrites non gonococciques* reste un problème souvent difficile à résoudre. Des statistiques récentes révèlent que près de la moitié des écoulements urétraux sont dépourvus de gonocoques. Un gros virus : le *Chlamydozoon oculo-genitale*, peut être mis en évidence dans un petit nombre de cas : 3,47 % pour P. DUREL, 4,65 % pour J. FUHRER. La recherche, très délicate, ne peut être faite avec quelque valeur que par des spécialistes entraînés. Encore les résultats sont-ils souvent discutables. P. DUREL, à l'hôpital Saint-Lazare, a traité avec efficacité de telles urétrites, où la présence d'inclusions avait été constatée au laboratoire, par la Spiramycine : 4 g par jour pendant cinq jours.

G. RENOUX et ses collaborateurs ont publié les observations de 7 malades atteints de *pneumopathies virales*, diagnostic posé d'après les signes radiologiques, hématologiques, et l'absence de germe dans l'expectoration, les réactions sérologiques étant demeurées négatives. Tous ces malades étaient, à leur entrée à l'hôpital, dans un état alarmant. Quatre d'entre eux ont été traités d'emblée par la Spiramycine : la défervescence thermique et la disparition des signes cliniques furent obtenus rapidement, dans les mêmes délais que ceux observés dans les pneumopathies classiques. Chez les trois autres malades, traités d'abord par l'association Pénicilline-Streptomycine, une remontée fébrile se dessina après une chute passagère de la température. La Spiramycine fut alors administrée et la guérison obtenue en quelques jours.

Les mêmes auteurs rapportent le succès thérapeutique obtenu dans 2 cas de *typhus exanthématique* typiques, confirmés par le laboratoire. La première malade — il s'agit d'une femme de cinquante ans — a reçu 4 g de Spiramycine pendant neuf jours ; le second — un jeune homme de dix-sept ans — 4 g pendant sept jours. Ces résultats confirment l'action, obtenue *in vitro*, de l'antibiotique sur les rickettsies (P. GIROUD).

Signalons enfin les bons résultats obtenus dans le traitement de la *lympho-réticulose bénigne d'inoculation*. C. PEDOYA, chez un enfant de quatorze ans, a noté la disparition précoce de l'adénopathie après administration de Spiramycine : 2 g par jour pendant deux à trois semaines. J. COURJARET rapporte le cas suivant :

OBSERVATION N° 11

Une malade de trente ans est vue à l'occasion d'une adénopathie axillaire volumineuse, pour laquelle le chirurgien a conseillé l'exérèse.

L'interrogatoire permet de retrouver une porte d'entrée sous la forme d'une petite ulcération au niveau de la région dorsale du poignet gauche, consécutive

à une griffure de chat. La lésion ne s'est cicatrisée que lentement, laissant une tache pigmentée. Puis la patiente a ressenti une douleur au niveau de l'épaule gauche, en même temps qu'apparaissait l'adénopathie.

A l'examen : malade asthénique, présentant un volumineux ganglion de l'aisselle gauche, de la taille d'une petite mandarine, avec réaction de péri-adénite, adhérent au plan superficiel. La peau est rouge, douloureuse. La palpation met en évidence une fluctuation importante. Le reste de l'examen est sans anomalie. Une intra-dermo-réaction à la tuberculine se révèle négative.

Après ponction du ganglion qui ramène très peu de pus, la malade est traitée par la Spiramycine, en suppositoires, à raison de 3 g par jour pendant huit jours. Dès le début, on constate une amélioration importante. La tension douloureuse de l'aisselle diminue, bien que la peau reste rouge un certain temps ; l'asthénie disparaît.

Le traitement est poursuivi *per os*, à la même dose, pendant une semaine.

Revue dix-huit jours après le début, la malade est pratiquement guérie. Seule persiste une adénopathie stationnaire, de la taille d'une noisette. La péri-adénite a disparu. Les téguments sont normaux.

CHAPITRE VII

LES AFFECTIONS VENERIENNES

Le traitement de la *syphilis* par les antibiotiques est maintenant bien connu. La Spiramycine est également active. P. DUREL (2 cas) et J. PELLERAT (1 cas) ont obtenu le blanchiment des lésions dans les mêmes conditions qu'avec les thérapeutiques classiques agissant sur le tréponème. Comme le fait remarquer le premier de ces auteurs, il convient de limiter l'emploi de la Spiramycine aux cas d'intolérance à la Pénicilline, dont l'administration est plus facilement contrôlable.

La guérison de la *gonococcie* masculine est aisément obtenue avec de petites doses de Spiramycine. P. DUREL, au dispensaire de l'hôpital Saint-Lazare, avec une posologie de 3 g en deux prises à quatre heures d'intervalle, a obtenu les résultats suivants, sur 146 malades :

— Guérison vérifiée par réactivation	71 %
— Sujets non revenus (considérés comme guéris dans la proportion de 9/10 ^e)	20 %
— Echecs (dont probablement quelques cas de réinfection non avouée)	8 %

Chez la femme, il est bon de poursuivre le traitement le lendemain (3 g dans la journée).

J. PELLERAT, à Lyon, se contente de 2 g d'antibiotique en deux prises. Il cite les chiffres suivants :

- Sur 33 cas traités par 1,50 g en deux prises :
 - 27 guérisons, soit 81,8 %
 - 3 malades non revus
 - 3 échecs, soit 9,9 %

— Sur 59 cas traités par 2 g en deux prises :

— 40 guérisons, soit 67,5 %

— 13 malades non revus

— 6 échecs, soit 10 %

R.R. WILLCOX conseille des doses multiples de Spiramycine totalisant 4 à 12 g *per os*, administrés en un ou deux jours, soit une dose unique de 3-4 g.

Dans ces conditions, sur 31 malades traités selon le premier schéma, il a noté seulement 1 échec — peut-être même s'agissait-il d'une réinfection. Sur 30 malades du second groupe, il y eut 4 échecs possibles (ou réinfections ?).

Par contre, 6 échecs marqués par des rechutes ont été observés sur une série de 24 sujets n'ayant reçu qu'une dose unique de 2 g (soit 25 % d'échecs).

Il s'avère donc que la Spiramycine utilisée à dose satisfaisante constitue une bonne thérapeutique de l'urétrite gonococcique. Les résultats mentionnés se rapprochent de ceux obtenus avec la Pénicilline ou la Streptomycine.

R. GIRARD confirme ce fait dans le traitement des *blennorragies féminines*. A. AIMES et R. SCHILLIRO, dans les formes aiguës, prescrivent la Spiramycine — 2 à 4 g/jour pendant trois à cinq jours — et obtiennent la guérison dans 90 % des cas.

Nous avons déjà évoqué, dans la partie consacrée aux viroses, le problème des *urétrites non gonococciques* (U.N.G.) et vu la rareté de la présence d'inclusions de *Chlamydozoon oculo-genitale* dans les cellules urétrales. Le pouvoir pathogène propre de *Trichomonas vaginalis* est encore discuté : il paraît être en cause pour 10 % environ dans l'étiologie des U.N.G. (DUREL, SOREL, FÜHRER). Un très grand travail, tant clinique que bactériologique, a été consacré à l'étude des P.P.L.O. (pleuro-pneumonia like organisme).

S'agit-il de germes autonomes ou d'une forme spéciale de bactérie ? Doit-on leur accorder un caractère pathogène ? FÜHRER a trouvé dans 11 % des cas d'U.N.G., la présence de micro-colonies de P.P.L.O.

Mais, chez 52 % des malades de cet auteur, tous les examens effectués ne purent mettre en évidence que des germes saprophytes. La proportion des U.N.G. demeurées sans étiologie est plus forte pour P. DUREL (86 % des cas), qui a obtenu les résultats suivants, après administration de 4 g de Spiramycine pendant cinq jours.

	Nombre de cas	Guéries	Améliorées	Améliorées après urétroscopie	Echec
Urétrite subaiguë franche	9	5	1	2	1
Goutte purulente matinale	19	12	3	1	3
Goutte muco-puru- lente matinale ..	22	12	3	2	5

En cas d'échec, P. DUREL recommence le traitement, auquel il associe les soins locaux classiques. Dans ces U.N.G. à étiologie indéterminée, il obtient ainsi, par la Spiramycine, des résultats favorables dans 2/3 des cas.

WILLCOX, sur une série de 41 U.N.G. traitées par la Spiramycine (4 g par jour pendant cinq jours), observe 8 échecs, soit 19,50 % des cas.

CHAPITRE VIII

AFFECTIONS DIVERSES

La Spiramycine s'étant révélée à maintes reprises un bon antibiotique, a été utilisée, petit à petit, dans les domaines les plus divers. Nous nous proposons de passer rapidement en revue quelques indications plus particulières.

AMIBIASE INTESTINALE

L'emploi des antibiotiques dans le traitement de l'amibiase intestinale a fait l'objet de nombreuses études. Leur action est réelle : certains semblent posséder un caractère amœbicide direct, d'autres sont d'excellents adjuvants de la thérapeutique classique par leur influence sur la flore intestinale favorable au développement du pouvoir pathogène du protozoaire.

Les premiers, G. CHARMOT et J. DELAHOUSSE ont expérimenté la Spiramycine dans cette affection. Ils ont résumé les résultats obtenus à la séance de la Société de Pathologie Exotique de mars 1956. Les observations publiées concernent 10 malades, amibiens anciens, présentant un syndrome dysentérique aigu de rechute, avec présence d'amibes hématophages dans les selles. Leur traitement a consisté en l'administration de Spiramycine seule : 2 à 3 g par jour pendant dix jours.

Les effets immédiats furent excellents. En quelques jours, la disparition des signes fonctionnels, l'aspect normal des selles, la négativité de l'examen parasitologique, la cicatrisation des ulcérations rectales furent constatés. Les auteurs concluent à une activité constante, superposable à celle des Tétracyclines et des amœbicides classiques.

Par contre, les résultats tardifs se sont montrés moins bons. 5 malades, en effet, durent être réhospitalisés pour rechute du syndrome dysentérique, dans des délais relativement courts. Il faut noter cependant que ces sujets avaient présenté, dans leurs antécédents, des rechutes multiples, quelle que soit la thérapeutique anti-amibienne mise en œuvre. D'autre part, une posologie plus élevée et une durée plus longue de la cure antibiotique — permises grâce à la bonne tolérance du produit par l'organisme — assureraient peut-être une prévention meilleure des rechutes. L'expérimentation doit être poursuivie.

H. BONAN et coll. (Tunis) ont publié les observations de 14 cas d'amibiase intestinale confirmés par le laboratoire, traités par la Spiramycine seule, à raison de 3 g *pro die* pendant huit ou dix jours. Les résultats qu'ils ont obtenus confirment ceux de G. CHARMOT et J. DELAHOUSSE : action constante et rapide sur les signes cliniques et parasitologiques. Dans le temps relativement court (cinq mois) séparant l'expérimentation de leur publication, les auteurs n'ont observé aucune rechute. Il est à noter, que lors des examens de selles de contrôle, si les amibes avaient disparu, les autres parasites associés (lamblas, ascaris, ankylostomes) n'avaient pas été influencés par le traitement.

On peut donc conclure à l'efficacité de la Spiramycine dans l'amibiase intestinale. Elle constitue certainement un très bon adjuvant. Un recul suffisant manque encore pour pouvoir l'intégrer dans la liste des amœbicides classiques.

ENTÉRITES ET ENTÉRO-COLITES

G. RENOUX et coll. citent 9 cas de syndrome dysentérique aigu, fébrile, demeurés sans étiologie (examen parasitologique des selles et coproculture négatifs). Ces malades ont été mis à la Spiramycine (4 g par jour) : la fièvre a disparu en vingt à quarante heures, en un à trois jours les selles furent moulées, normales.

Nous-mêmes utilisons volontiers la Spiramycine dans le traitement des colites méta-amibiennes. Ces malades, hospitalisés pour des douleurs abdominales, une perturbation du transit intestinal et des troubles neuro-végétatifs divers, présentant à l'examen un cadre colique spasmodique et sensible, se sont trouvés bien améliorés par une cure d'une semaine environ de Spiramycine.

EN STOMATOLOGIE

P. DALIGANT et J. PELLERAT, à la Société de Stomatologie de Paris, ont rapporté les résultats obtenus chez 7 malades atteints de paradentoses graves et anciennes, après échec de divers traitements. Avec de petites doses de Spiramycine (0,50 g à 1 g par jour, pendant une à trois semaines), ces auteurs ont pu constater l'arrêt de la suppuration, la remise en état des gencives, enfin l'assèchement complet de deux abcès, qui avaient résisté à toutes les autres thérapeutiques.

GYNÉCOLOGIE — OBSTÉTRIQUE

F. CISMIGIU, au Maroc, a utilisé la Spiramycine dans 76 cas infectés justiciables de l'antibiothérapie : annexites purulentes, fibromes infectés, avortements infectés, accouchements compliqués, suites de couches pathologiques. Suivant l'intensité de l'infection, les malades ont reçu, au total, de 10 g à 35 g d'antibiotique (3 g à 5 g par jour). Les résultats obtenus sont bons : dans 3 cas seulement l'action fut insuffisante ou nulle (soit 96 % de succès).

PÉDIATRIE

Innocuité, administration par voie entérale, efficacité rapide en thérapeutique anti-infectieuse : autant de qualités qui ont tenté les pédiatres à employer la Spiramycine dans le traitement des maladies du nourrisson et de l'enfant.

J. CHAPTAL et coll. (Montpellier) ont publié récemment les conclusions de leur expérience portant sur 62 jeunes malades (de la naissance à dix-huit ans). Il s'agissait d'infections des voies aériennes supérieures, des oreilles, d'atteintes broncho-pulmonaires, enfin de diverses infections à pyocoques.

Pour ces auteurs, la dose d'antibiotique employée doit être relativement élevée : jusqu'à 100 mg et même 120 mg par kg de poids et par jour pour le nourrisson et l'enfant de moins de dix ans. Au-

dessus de cet âge, la posologie peut être celle administrée à l'adulte. L'efficacité thérapeutique appréciée d'après les critères habituels : obtention de l'apyrexie, résolution des accidents infectieux, stabilité de la guérison, a été réelle. La tolérance du produit a toujours été bonne chez le grand enfant. Chez le nourrisson, par contre, malgré les artifices employés, son goût amer a fréquemment entraîné refus, nausées, vomissements.

Les mêmes remarques — quant à l'efficacité, la posologie et l'inconvénient de l'administration par voie orale — ont été faites par R. DUPOUX et M. KHIARI. Leur étude, très intéressante, porte sur un essai de traitement de la *coqueluche*. Au laboratoire, l'infection expérimentale de la souris n'avait été influencée que de façon très irrégulière, nulle pour certains. Les auteurs ont traité par la Spiramycine 34 cas de coqueluche, chez des enfants âgés de quatre mois à huit ans.

Pour éviter les difficultés rencontrées lors de l'ingestion de comprimés par le jeune enfant, l'antibiotique fut administré, sauf 4 cas, par voie rectale : suppositoires dosés à 1 g de Spiramycine base sous forme d'adipate. Nous rapportons ici les conclusions de cette tentative thérapeutique :

1) Il est préférable d'utiliser de fortes doses — qui sont bien tolérées. Soit pour vingt-quatre heures :

- pour les nourrissons : 2 g en suppositoires ou 1 g par voie buccale ;
- de dix-huit mois à cinq ans : 3 g en suppositoires ou 1,5 g par voie buccale ;
- de cinq à huit ans : 3 à 4 g en suppositoires ou 2 g par voie buccale.

2) Le traitement doit être poursuivi pendant quinze jours environ, c'est-à-dire après la disparition de la toux post-quinteuse.

3) Moyennant quoi, l'évolution a été la suivante :

- disparition des vomissements au cinquième ou au sixième jour ;
- disparition des quintes au sixième ou au septième jour ;
- disparition de la toux post-quinteuse au treizième ou au quatorzième jour ;
- aucune rechute.

Nous avons eu l'occasion de traiter récemment, dans le service des maladies infectieuses du Val-de-Grâce, deux enfants coquelucheux par la Spiramycine. Voici l'observation de l'un d'eux :

OBSERVATION N° 12

Enfant de sept mois, que nous voyons quinze à vingt jours après le début clinique de l'affection. Il présente à ce moment, quinze à vingt quintes journalières, pénibles, émétisantes. A l'examen, on remarque une ulcération du frein de la langue et des ecchymoses conjonctivales. Le refus d'alimentation est total.

Depuis six jours, il est traité par : palmitate de Chloramphénicol, sirop de Phénergan et Largactil, sans amélioration notable. Dès son hospitalisation, le Chloramphénicol est remplacé par la Spiramycine, à la dose quotidienne de 2 g administrée par 1/2 suppositoire. Dès les premiers jours, l'effet est certain. Les vomissements ont cessé après quarante-huit heures et l'alimentation peut être reprise. Le nombre des quintes diminue progressivement ; elles disparaissent en une dizaine de jours. La tolérance est excellente.

A. DARBON rapporte un succès plus spectaculaire encore chez une enfant de dix-sept mois. Après six jours d'évolution de la période des quintes, un traitement par la Spiramycine est entrepris (2 g *pro die*, en suppositoires). L'apyrexie est obtenue dès le premier soir. Le lendemain, l'enfant n'a plus qu'une quinte (dix par jour auparavant) ; elle ne vomit plus. Le quatrième jour, les râles de bronchites disparaissent. L'état général reprend rapidement, un appétit normal succède à l'anorexie presque totale des premiers jours. Le traitement n'est poursuivi que sept jours, et la guérison est stable.

Nous pouvons donc conclure, avec M. KHIARI et R. DUPoux que « l'efficacité de la Spiramycine sur le Bordet-Gengou est réelle et dépasse même celle des produits utilisés actuellement ».

Signalons ici une nouvelle présentation de l'antibiotique sous forme de poudre chocolatée. Les premiers résultats sont bons. La tolérance demeure excellente.

Au moment où nous terminons ce travail, nous prenons connaissance de la thèse de L. RAYEL, consacrée à la Spiramycine en thérapeutique infantile. L'auteur présente 200 observations environ d'enfants — du prématuré au grand enfant — atteints pour la plupart d'affections de l'appareil respiratoire ou d'affections cutanées traitées par la Spiramycine, soit seule, soit en association avec d'autres thérapeutiques. Dans ses conclusions, L. RAYEL insiste sur l'efficacité de la Spiramycine chez l'enfant, l'absence de contre-indication et la tolérance pratiquement parfaite, enfin la nécessité d'une posologie relativement élevée.

PRÉVENTION DES ACCIDENTS INFECTIEUX

Nous avons eu l'occasion d'administrer la Spiramycine à titre de protection des surinfections au cours de gripes, rougeoles, poliomyélites, leucoses aiguës, avec des résultats satisfaisants.

Il en est de même au cours des traitements cortisoniques, en tant que préventif des accidents infectieux de l'hormonothérapie.

EMPLOI LOCAL EN DERMATOLOGIE

La Spiramycine existe sous forme de pommade, à l'état de base ou de stéarate, dosée à 1 %. J. PELLERAT l'a expérimentée dans nombre d'infections cutanées : impétigo, pyodermes, ulcères, gale infectée. Son action est satisfaisante, comparable, d'une façon générale, à celle de la pommade d'Auréomycine à 3 %, comme on a pu l'observer au cours de l'emploi simultané des deux produits.

CHAPITRE IX

TOLERANCE

Si la découverte de l'antibiothérapie a marqué incontestablement le début d'une ère nouvelle en pathologie infectieuse, les éclatants succès remportés sur l'agent microbien spécifique ne le sont pas toujours sans risques. En effet, à côté de son action directe, l'antibiotique est susceptible d'exercer des effets secondaires, en face desquels la thérapeutique se trouve parfois désarmée. C'est ainsi que des accidents multiples ont été peu à peu connus : manifestations allergiques, manifestations toxiques diverses, nerveuses, hépatiques, rénales, sanguines, digestives enfin, si fréquentes lors de l'utilisation des antibiotiques par voie buccale. Ces inconvénients sont à connaître, chaque produit exposant plus particulièrement tel organe ou telle fonction.

Nous avons vu que chez l'animal la toxicité de la Spiramycine était pratiquement nulle à dose thérapeutique, que les différentes vérifications d'ordre biologique et anatomo-pathologique n'avaient montré que très peu d'altérations.

En thérapeutique humaine, la tolérance de la Spiramycine par l'organisme s'est révélée excellente, les accidents sont fort rares. Les multiples publications parues jusqu'à ce jour insistent toutes sur cette qualité majeure du produit. Certes, différents incidents, jamais majeurs, ont été signalés de façon isolée. Il est préférable de s'adresser aux statistiques des services hospitaliers, qui sont particulièrement éloquentes, d'autant plus que l'antibiotique y est parfois administré à des doses considérables.

P. DUREL, sur un total de 241 observations rassemblées dans des services de Paris et de Lyon, ne note que 10 incidents mineurs.

D. BARBIERI, chez 25 malades, signale 2 cas de légers troubles gastriques (nausées, vomissements).

R. WILLCOX a publié les résultats obtenus sur 41 urétrites non gonococciques. Il a observé dans 8 cas des réactions toxiques : diarrhée, vertiges, nausées, rash, irritation locale).

F. CISMIGIU, sur 81 malades de gynécologie-obstétrique, n'a observé que 2 cas de diarrhée banale, de courte durée.

A. DARBON, sur une centaine de malades traités, n'a enregistré qu'une seule intolérance gastrique, traduite par nausées, vomissements, anorexie. La surveillance exercée du point de vue digestif, rénal et hématologique n'a jamais mis en évidence d'altération notable.

H. WAREMBOURG (50 cas) et G. RENOUX (78 cas). J. CHAPTAL n'ont eu aucun incident à déplorer.

R. LACROUX et P. GALLEY ont pu administrer 105 g chez un malade, 132 g chez un autre, sans inconvénient.

J. COURJARET, au cours de ses essais dans le traitement des cirrhoses, a utilisé la Spiramycine à la dose de 3 g pendant 79 jours (237 g) dans un cas, 3 g pendant 102 jours (306 g) dans un autre. Aucun accident n'a été observé. L'exploration des grandes fonctions de l'organisme s'est révélée normale.

Un malade de pneumologie, chez J. PIÉRI et J. CASALONGA, a reçu 360 g de Spiramycine en quatre mois sans ressentir le moindre trouble.

Le gros inconvénient de l'antibiothérapie, utilisée par voie orale, est son action sur la flore microbienne normalement présente dans l'intestin. Si ces germes saprophytes utiles sont sensibles à l'antibiotique, ils disparaissent, laissant la place à une nouvelle flore, résistante (staphylocoque en particulier). Ce phénomène, appelé « rupture des équilibres microbiens normaux », est ainsi à l'origine des accidents digestifs, des mycoses de surinfection, des avitaminoses dont on doit toujours se méfier, en particulier au cours de traitements par les antibiotiques à large spectre d'action (Chloramphénicol et Tétracycline).

La Spiramycine, nous l'avons vu, est pratiquement inactive sur les entéro-bactéries gram négatif. En clinique, ce fait est confirmé par les différents auteurs qui ont effectué des coprocultures de contrôle en cours de traitement.

D'une façon générale (A. DARBON, J. PIÉRI, G. CHARMOT), on ne note pas de modification de la flore intestinale utile : colibacilles et coliformes restent nombreux. Par contre, on constate la disparition du staphylocoque, de l'entérocoque et du *perfringens*.

D'autre part, chez nos malades, la tolérance fut aussi parfaite, qu'il y ait, ou non, adjonction de vitamines ou de levures.

Deux remarques sont à faire. D'une part, l'emploi avec une innocuité parfaite de la Spiramycine dans de nombreux cas où un antibiotique, actif pourtant, avait dû être abandonné à la suite d'accidents d'intolérance (A. DARBON). D'autre part, plusieurs auteurs (J. PIÉRI en particulier) insistent sur la bonne tolérance de la Spiramycine par des malades à passé digestif connu : ictériques, éthyliques, cirrhotiques. J. CHAPTAL, chez l'enfant, n'a jamais observé de phénomène d'intolérance.

En marge de ce chapitre, il faut toutefois noter l'amertume ressentie lors de la prise des comprimés de Spiramycine, gênant l'administration surtout chez le nourrisson, malgré les artifices employés. Signalons aussi que la voie intra-musculaire a dû être abandonnée, la seule forme injectable du produit actuellement connue étant trop douloureuse pour un emploi courant. Cette lacune est regrettée par de nombreux praticiens.

CONCLUSIONS

La Spiramycine, antibiotique d'origine française, est produite par *Streptomyces ambofaciens*, isolé en 1951.

IN VITRO

Son action est prépondérante sur les cocci gram positif et particulièrement sur les staphylocoques, les streptocoques, le pneumocoque. Elle est moindre, mais réelle, sur *Neisseria*, nulle sur *Escherichia coli* et les coliformes. On n'observe pas de phénomènes de résistance croisée avec les autres antibiotiques usuels, sauf, de façon d'ailleurs inconstante, avec l'Erythromycine.

IN VIVO

Chez l'animal, la toxicité est faible, pratiquement nulle à dose thérapeutique. La tolérance locale, quelle que soit la voie, est excellente.

EN CLINIQUE

Une action satisfaisante a pu être constatée dans :

- les diverses infections des voies respiratoires supérieures ;
- les pneumopathies en général ;
- les endocardites et les septicémies à germes sensibles, en particulier les entérocoques ;
- les staphylococcies cutanées ;
- les viroses : en particulier dans l'ectodermose érosive pluri-orificielle et les uréthrites non gonococciques ;
- les rickettsioses ;
- les tréponématoses et les gonococcies ;
- les entérites, entéro-côlites ; l'amibiase intestinale ;
- la prophylaxie des surinfections et des accidents au cours de l'hormonothérapie cortisonique.

Deux faits cliniques sont à signaler :

- la Spiramycine, active sur les neisserioses, reste sans effet sur la méningite cérébro-spinale, par suite d'un défaut de passage de la barrière hémoméningée ;
- la rapidité et la sûreté de son action semblent en faire un médicament de choix dans le traitement de la coqueluche.

Nous avons insisté sur :

- l'innocuité parfaite du produit administré par voie buccale, les incidents d'intolérance étant fort rares et bénins. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de forme injectable utilisable dans la pratique courante ;
- en particulier, l'absence d'action sur la flore intestinale utile, évitant le déséquilibre bactérien générateur d'accidents digestifs.

Ces deux qualités font de la Spiramycine un antibiotique d'emploi facile, permettant une utilisation courante, en toute sécurité.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BROUET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- AIMES (A.) et SHILLIRO (R.). — La blennorragie féminine. (*Revue Générale de Médecine et de Chirurgie de l'Union Française*, 1956, 712, p. 2015.)
- BARBIERI (D.). — Prima osservazioni sull'applicazione clinica della Spiramycina. (*Société Lombarda des Sciences Médico-Biologiques*, séance du 4 mars 1955.)
- BENHAMOU (E.), DESTAING (F.) et SORREL (A.). — Les renforts de l'antibiothérapie. (*XXX^e Congrès Français de Médecine*, Alger, 1955.)
- BOGACZ (J.). — Action comparée sur les toxoplasmes de diverses substances synthétiques et de quelques antibiotiques dont la Spiramycine. (*Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1954, n° 6, p. 903.)
- BONAN (H.), KHIARI (M.), BORSONI (G.) et DUPOUX (R.). — Essais de traitement de l'amibiase intestinale par la Spiramycine. (*Soc. des Sciences Médicales de Tunisie*, séance du 25 mai 1956.)
- CASANOVA (P.). — Les nouveaux antibiotiques. (*Marseille Médical*, 1956, 4.)
- CHABBERT (Y.). — Etudes *in vitro* sur la Spiramycine. Activité, résistance, antibiogrammes, concentrations humorales. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1955, t. 89, n° 4, p. 434.)
- Quelques observations d'antagonisme entre l'Erythromycine et la Spiramycine. (*Presse Médicale*, 1956, 64, 43, p. 1017.)
- CHAPTAL (J.), JEAN (R.), CAMPO (Mme C.), BONALD (S.). — Essai de thérapeutique anti-infectieuse par le 5337 R.P. Spiramycine chez l'enfant et le nourrisson (étude de 60 cas) avec contrôles biologiques de la Spiramycinémie. (*Rev. du Praticien*, 1956, tome VI, n° 30, p. 3329.)
- CHARMOT (G.) et DELAHOUSSE (J.). — Dix observations de dysenterie amibienne traitée par la Spiramycine. (*Soc. de Path. Exotique*, séance du 14 mars 1956.)
- CISMIGIU (F.). — Les antibiotiques en obstétrique. (*Maroc Médical*, 1956, 371, p. 349.)
- COSAR (Ch.). — Etude de la toxicité aiguë de la Spiramycine chez la souris et de son activité sur les infections expérimentales de cet animal. (*Thérapie*, 1956, tome XI, n° 2, p. 325.)

- DALIGANT (P.) et PELLERAT (J.). — Essais d'un nouvel antibiotique dans la parodontose. (*Soc. de Stomatologie de Paris*, séance du 20 mars 1956.)
- DALLOZ-BOURGUIGNON (A.). — Utilisation de la Rovamycine en pathologie infectieuse hivernale. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 32^e année, mai 1956, n° 5.)
- DARBON (A.) et CROSNIER (R.). — Un an d'expérimentation clinique de la Spiramycine en pathologie infectieuse. (*Presse Médicale*, 63, n° 33, 7 mai 1955, p. 681.)
- DE LAVERGNE (E.), BURDIN (J.C.) et SCHMITT (J.). — Recherches sur l'antagonisme direct d'*Escherichia coli* vis-à-vis du staphylocoque. (*Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1955, t. 89, n° 1, p. 115.)
- DE GENNES (L.) et MATHIEU DE FOSSEY (B.). — L'Erythromycine. (XXX^e Congrès Français de Médecine, Alger, 1955.)
- DI MARCO (A.) et GHIONE (M.). — Ricerche sull'attività antibatterica di un nuovo antibiotico: la Spiramycina. (*Société Lombarde des Sciences Médico-Biologiques*, 1955, vol. 10, fasc. I, p. 97.)
- DUBOST (P.), DUCROT et KOLSKY. — Toxicité chronique et tolérance locale de la Spiramycine. (*Thérapie*, 1956, t. XI, n° 2, p. 330.)
- DUREL (P.). — Un nouvel antibiotique: la Spiramycine. (*Journées Thérapeutiques de Paris*, 18-19 octobre 1955.)
- La prophylaxie sanitaire et morale. (27^e année, janvier 1955, p. 120.)
- Les urétrites non gonococciques. (*Le Guide du Praticien*, 1955, 7, 13, p. 181.)
- DUREL (P.) et SIBOULET (A.). — Les urétrites à virus. Leur place parmi les autres urétrites non gonococciques. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 32^e année, mai 1956, n° 3.)
- FINLAND. — Clinical uses of the antibiotics. (*Antibiotics Annual*, 1953-1954, p. 17.)
- FLAMANT (J.) et JAVELIER (A.). — La place de la Spiramycine en thérapeutique infectieuse. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, Sem. Th.)
- FROMENT (R.) et THIVOLET (J.). — Comment conduire actuellement le traitement de l'endocardite infectieuse. (*Rev. du Praticien*, 1956, tome VI, n° 17, p. 1867.)
- FÜHRER (J.). — Contribution à l'étude des urétrites non gonococciques. (Thèse, Paris, 1955.)
- GARTNER (H.). — Recherches sur l'action de la Spiramycine *in vitro* comparée à celle d'autres antibiotiques. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1956, 91, 3, p. 312.)
- GATÉ (J.) et PELLERAT (J.). — Les staphylococcies dans le domaine dermatologique. (*Revue Lyonnaise de Médecine*, janvier 1955, t. IV, n° 1.)
- GIARD (R.). — Traitement de la blennorragie féminine. (*Les Feuilles du Praticien*, 1956, 158, p. 509.)

- GIRAUD (G.), LATOUR (H.), LÉVY (A.), ROUJON (J.) et DERMENGHEM (M.). — *Montpellier Médical*, 1956, 50, p. 496.
- GIROUD (P.). — Comparaison de l'action antirickettsienne du 5337 R.P. ou Spiramycine avec celle de l'Auréomycine et de la Terramycine. (*Soc. de Path. Exotique*, séance du 13 octobre 1954.)
- GIROUD (P.), DEPARIS (M.), SARRAZIN (A.). — Etude clinique, épidémiologique et biologique des rickettsioses et néo-rickettsioses en France. (*Semaine des Hôpitaux*, 1956.)
- GOSLINGS (W.R.), TIO LIONG HIEN et BOTZ (A.W.). — Infections with antibiotic resistant staphylococci. (*Acta Med. Scand.*, 1955.)
- HUDSON (G.), YOSHIHARA (G.M.) et KIRBY (W.M.). — Spiramycin clinical and laboratory studies. (*A.M.A. Archives of Internal Medicine*, 1956, 97, 1.)
- LACROUX (R.) et GALLEY (P.). — A propos de 15 cas de maladie de Nicolas et Favre. Essai de traitement par la Spiramycine. (*Presse Médicale*, 1956, 64, 35, p. 836.)
- LAUGIER (P.). — *Bull. Soc. Franç. de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1956, 712, p. 2015.
- LEPPER (M.H.), SPIES (H.W.), KELOW (W.F.T.), ROSENTHAL (M.) et PLAUT (M.). — Spiramycine in the treatment of infections.
— *Symposium sur les antibiotiques*, Washington, novembre 1955.
- LISSAC (J.) et GROSGOGÉAT (Y.). — Pathologie infectieuse. (*Vie Médicale*, 1956, p. 9.)
- LUTZ (A.) et DOCQ (Mlle J.). — Sur la sensibilité aux antibiotiques de souches de streptocoques de différents groupes sérologiques et de streptocoques verdissants de types divers, isolés en 1955. (*Strasbourg Médical*, 1956, 7, n° 7.)
- MALVEZIN (J.). — Antibiotiques récents. (*Bull. Méd.*, 1955, 69, 10, p. 293.)
- MARTIN (R.), CHABBERT (Y.), SUREAU (B.), VÉRON (M.) et MARTIN (L.). — Intérêt des antibiotiques nouveaux et des données du laboratoire. (*Congrès Français de Médecine*, XXX^e session, Alger, 1955.)
- MARTIN (R.), SUREAU (B.), CHABBERT (Y.), VÉRON (M.), MARTIN (L.) et CAYLA (E.). — Résultats des traitements comparés de la scarlatine par la Spiramycine et l'Erythromycine. (*Presse Médicale*, 23 novembre 1955, t. 63, n° 78, p. 1115.)
- MARTIN (R.) et CHABBERT (Y.). — Lutte engagée entre le staphylocoque et les antibiotiques. (*Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1953.)
- MICHELL. — La Rovamycine. (*La Vie Médicale*, 1956, 2, p. 216.)
- NELKEN (S.), PELLERAT (J.), BARDASSON et MASSAUX. — Pouvoir de concentration de la glande mammaire vis-à-vis de la Spiramycine. (*Société de Gynécologie et Obstétrique de Lyon*, séance du 5 décembre 1955.)
- NOREL-DIN (G.). — Recent advances in the use of antibiotics in infectious diseases. (*Medicine and Laboratory Progress*, 1956, 17, 3.)

- PEDOYA (C.). — Action de la Spiramycine sur un cas de maladie de Nicolas et Favre. (*Presse Médicale*, 1956, 64, 35, p. 836.)
- PELLERAT (J.) et MURAT (Mlle M.). — Recherches sur la sensibilité de différentes souches de staphylocoques à divers antibiotiques. (*Presse Médicale*, t. 63, n° 9, 1955, p. 166.)
- PERROT (L.). — Les nouveaux antibiotiques. (*Officines et Techniques*, 1956, 2, n° 6.)
- PETTENDER (R.C.), WOLFE (R.N.), NELMS MARKS (P.). — *Antibiotics Annual*, 1953-1954, p. 499.
- PIÉRI (J.) et CASALONGA (J.). — Résultats d'un an d'expérimentation de la Spiramycine en pneumologie. (*Revue Méd. de France*, juillet-août 1956.)
- PINNERT-SINDICO (Mme S.). — Une nouvelle espèce de streptomyces productrice d'antibiotiques : *Streptomyces ambofaciens*. Caractères cultureux. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1954, 87, p. 702.)
- PINNERT-SINDICO (Mme S.), NINET, PREUD'HOMME et COSAR. — Un nouvel antibiotique : la Spiramycine. (*Colloque de Washington sur les Antibiotiques. Antibiotics Annual*, 1954-1955.)
- PINNERT-SINDICO (Mme S.) et PELLERAT (J.). — Un nouvel antibiotique : la Spiramycine. Etude de son activité *in vitro*. (*Thérapie*, 1956, tome XI, n° 2, p. 309.)
- PREZIOSI (P.). — *La Riforma Medica*, 1956, 39, p. 1137.
- RAVINA (A.) et PESTEL (M.). — Un nouvel antibiotique français : la Rovamycine. (*Congrès Thérapeutique de Karlsruhe*, 1955.)
- RAVINA (A.), DEROT, PESTEL et LE JOULIOUX. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1953, 69, 446.
- RAVINA (A.), PESTEL (M.), ELOY (Ph.), DUCHENAY (G.), REY (M.), ALBOUY (R.). — La Spiramycine. (*Symposium sur les Antibiotiques*, Washington, novembre 1955 ; — *In Presse Méd.*, 1956, 64, n° 3, p. 52.)
- RAYEL (L.). — La Spiramycine en thérapeutique infantile. (*Thèse*, Nancy, 1956.)
- RENOUX (G.), DUPOUX (R.) et HUET (E.). — Un nouvel antibiotique : la Spiramycine. Sa valeur et sa place dans la thérapeutique. (*Journées Thérapeutiques de Paris*, octobre 1955.)
- Premiers résultats d'essai de la Rovamycine. (*Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, août 1955, tome 32, n° 2, p. 337.)
- ROCHERON (J.). — Essai statistique sur les complications rénales des infections rhino-pharyngées. (*Thèse*, Paris, 1956.)
- SAURAT (P.) et LAUTIÉ (R.). — Bases et principes de l'antibiothérapie. (*Les Cahiers de Méd. Vétérinaire*, 1956, 25, 4-5, p. 97.)
- SCHLINGER (A.). — Etude comparative de la concentration sanguine de l'Erythromycine et de la Spiramycine après administration par voie buccale. (*Thèse*, Paris, 1955.)

- SENN (A.) et LUNDGAARD-HANSEN (P.). — Le problème de l'entérite à staphylocoques après antibiothérapie. (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1956, 17, p. 432.)
- SOULAGE (J.), CHARMOT (G.), DELAHOUSSE (J.). — La Sspiramycine dans 18 cas de pneumococcie pulmonaire de l'Africain. (*Presse Médicale*, janvier 1956.)
- VAYRE (J.) et COMBEY (P.). — Toxidermie géante à type d'érythème polymorphe. (*Lyon Médical*, juillet 1955.)
- VIDEAU (D.) et JONCHÈRE (H.). — Sur une modalité particulière d'action de la Spiramycine *in vitro*. (*Presse Médicale*, 1956, 64, 88, p. 2042.)
- WAREMBOURG (H.) et NIQUET (G.). — La Spiramycine en pathologie infectieuse (*Lille Médical*, juin 1956.)
- WAREMBOURG (H.) et PAUCHANT (M.). — La Spiramycine. (*Feuillets du Praticien*, octobre 1956, n° 156, p. 419.)
- WILLCOX (R.R.). — Spiramycine in non-gonococcal urethritis. (*Comm. Brit. Soc. V.D.*)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
----------------------	----

PREMIERE PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA SPIRAMYCINE

CHAPITRE I. — Généralité	19
— Historique	19
— Organisme producteur	19
— Propriétés physico-chimiques	20
CHAPITRE II. — Activité bactériologique « in vitro »	21
— Action bactériostatique	21
— Activité bactéricide	23
— Etude des résistances	25
CHAPITRE III. — Activité expérimentale « in vivo »	26

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE DE LA SPIRAMYCINE

CHAPITRE I. — Devenir de la Spiramycine dans l'organisme	32
— Sensibilité en milieu gastrique	32
— Etude de la spiramycinémie	32
— Passage dans le liquide céphalo-rachidien	34
— Passage dans le lait	35
— Passage dans la bile	36
— Elimination par les urines	36
CHAPITRE II. — Les affections staphylococciques	37
— Staphylococcies cutanées	40
— Suppurations staphylococciques profondes	41

— Entérocrites à staphylocoque	42
— Septicémies à staphylocoque	43
CHAPITRE III. — Les affections streptococciques	45
CHAPITRE IV. — Les affections à entérocoques	49
CHAPITRE V. — Les affections respiratoires	51
CHAPITRE VI. — Les affections virales	55
CHAPITRE VII. — Les affections vénériennes	59
CHAPITRE VIII. — Affections diverses	62
— Amibiase intestinale	62
— Entérites et entéro-colites	63
— En stomatologie	64
— Gynécologie — Obstétrique	64
— Pédiatrie	64
— Prévention des accidents infectieux	67
— Emploi local en dermatologie	67
CHAPITRE IX. — Tolérance	68
CONCLUSIONS	71
BIBLIOGRAPHIE	73

